

NKMJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 13

Sayı/Issue: 1

Mart/March 2025

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

Acil Serviste İş Kazaları

Batuhan İlber BAŞOL, Serhat ÖRÜN, Hüseyin ŞAHİN, Sercan BIÇAKÇI;
Tekirdağ, Türkiye

KHDAK Nivolumab Tedavisi ve HALP Skoru

Fahri AKGÜL, İvo GÖKMEN, Burcu GÜLBAĞCI, İsmail BAYRAKÇI,
Didem DİVRİKLİOĞLU, Gizem BAKIR KAHVECİ, Aysun Fatma AKKUŞ,
Tayyip İlker AYDIN, Bekir HACIOĞLU, Bülent ERDOĞAN, Sernaz TOPALOĞLU;
Edirne, Çanakkale, Tekirdağ, Türkiye

CBD ve Sıçan Maternal/Fetal Beyin Dokuları

Deniz ÇATAKLI, Yalçın ERZURUMLU, Onur ERTUNÇ, Serdar SEZER; Isparta,
Türkiye

Eğitimin Yaşlılara Yönelik Ayrımcılık ve Tutum

Fatma Özge KAYHAN KOÇAK, Süleyman ÖZÇAYLAK, İhsan SOLMAZ,
Aslı KILAVUZ; İzmir, Diyarbakır, Türkiye

İntörnler ve Anatomi Eğitimi

Melike AKCAALAN, Menekşe KARAHAN, Begümhan TURHAN; Ankara,
Kırklareli, Türkiye

Genç Erişkinlerde Quadriceps Açısıyla Yürüme

Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Oğuz TAŞKINALP, Enis ULUÇAM;
Tekirdağ, Edirne, Türkiye

COVID-19 ile İlişkili Makulopapüler Erüpsiyon

Özge KAYA, Sevil ALKAN, Selda IŞIK MERMUTLU,
Havva Yasemin CİNPOLAT, Sevilay OĞUZ KILIÇ; Çanakkale, Türkiye

Üriner sistem enfeksiyonu, karbapenem, β -laktam/ β -laktamaz

Enes ARDIÇ, Mustafa DOĞAN, Nuri KİRAZ, İlknur ERDEM; Hakkari,
Tekirdağ, Türkiye

Psikiyatride Valproat ve Lamotrijin Kullanımı

Yeşim SAĞLAM, Kübra TURAN, Şükret ALEV, Gül KARAÇETİN; İstanbul,
Türkiye

Otizm Spektrum Bozukluğunda Risk Faktörleri

Abdullah BOZKURT, Halime İPEK, Kübra BAYINDIR, Esen YILDIRIM
DEMİRDÖĞEN, Mehmet Akif AKINCI, Saliha BAYKAL; Erzurum, Tekirdağ,
Türkiye

HIV Pozitif Hastalarda Kemik İliği Değişiklikleri

Abdulkadir KARIŞMAZ, Vahit Can ÇAVDAR, Mehmet Hilmi DOĞU, Ceyda
ASLAN, Nagehan Didem SARI, Gülben ERDEM HUQ, Rafet EREN; İstanbul
Türkiye

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Bitkisel Takviye Tüketimi

Yaşar ÇATAL, Ömer Yusuf ERDURMUŞ, Ayça KOCA; Kayseri, Ordu, Ankara,
Türkiye

EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Atriyal Fibrilasyonda Yapay Zeka

Gökay TAYLAN, Servet ALTAY; Edirne, 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: 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: 0000-0001-5649-6699

Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN

Trakya Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı,

Edirne, Türkiye

E-posta: ebrutastekin@trakya.edu.tr

Telefon: +90 532 600 30 01

ORCID ID: 0000-0002-7686-7765

Prof. Dr. Gamze VAROL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: gvarol@nku.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-3490-3406

Doç. Dr. 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: 0000-0003-3398-6876

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: 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: 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: 0000-0002-6898-0469

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: 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. Mehmet Ümit ÇETİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ,

Türkiye

E-posta: drumitcetin@gmail.com

Telefon: +90 506 390 88 28

ORCID ID: 0000-0001-9827-8892

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

Doç. Dr. Rüveyde GARİP

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları

Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: ruveydegarp@trakya.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-2235-9017

Doç. Dr. Pınar TOSUN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Anabilim

Dalı, Erzurum, Türkiye

E-posta: pinar.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

Editör Yardımcıları

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

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

Doç. Dr. Tamer TUNÇKALE

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: ttunc kale@hotmail.com
Telefon: +90 505 373 7103
ORCID ID: 0000-0002-4534-0864

Doç. Dr. Betül ÖĞÜT

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
E-posta: betulcimer@gmail.com
Telefon: +90 541 408 69 96
ORCID ID: 0000-0002-1385-7324

Doç. Dr. Oktay KAYA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim
Dalı, Edirne, Türkiye
E-posta: oktaykaya@trakya.edu.tr
Telefon: +90 505 666 64 40
ORCID ID: 0000-0001-9639-8022

Dr. Abdülkadir KARİŞMAZ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji
Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: kkarismaz@hotmail.com
Telefon: +90 532 440 41 92
ORCID ID: 0000-0002-5556-7201

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: 0000-0003-0771-2505

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: 0000-0002-3539-2353

Dr. Öğr. 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

Dr. Öğr. Üyesi Aykut DEMİRKIRAN

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

DANIŞMA KURULU

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: 0000-0001-5649-6699

Dr. Öğr. 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

Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN

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

Doç. Dr. Meltem ÖZNUR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Tekirdağ, Türkiye
E-posta: meloznur@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6396-3168

Doç. Dr. Betül ÖĞÜT

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: betulcimer@gmail.com
Telefon: +90 541 408 69 96
ORCID ID: 0000-0002-1385-7324

Prof. Dr. Gamze VAROL

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

Doç. Dr. Gökay TAYLAN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
E-posta: taylan1091@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7015-4537

Dr. Öğr. Üyesi Aykut DEMİRKIRAN

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

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: 0000-0002-5923-953X

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. 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. 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

Doç. Dr. Oktay KAYA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
E-posta: oktaykaya@trakya.edu.tr
Telefon: +90 505 666 64 40
ORCID ID: 0000-0001-9639-8022



DANIŞMA KURULU

Dr. Abdülkadir KARIŞMAZ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: kkarismaz@hotmail.com
Telefon: +90 532 440 41 92
ORCID ID: 0000-0002-5556-7201

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. 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: 0000-0003-3398-6876

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: 0000-0002-5757-4051

Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: aagundogdu@nku.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-6898-0469

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

Doç. Dr. Özkan ALAN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ozkan.alan@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6635-2012

Doç. Dr. Rüveyde GARİP

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

Doç. Dr. Pınar TOSUN

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

Doç. Dr. 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. 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

Doç. Dr. Tamer TUNÇKALE

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: ttunc kale@hotmail.com
Telefon: +90 505 373 7103
ORCID ID: 0000-0002-4534-0864

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: 0000-0003-0771-2505

Doç. Dr. Aygül ÇELTİK

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

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: 0000-0002-3539-2353



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 (doaj.org/bestpractice) uyum içindedir. Namık Kemal Medical Journal (NKMJ), **Emerging Sources Citation Index**, **Ulakbim Tr Dizin**, **EBSCO: CINAHL Complete**, **Türk Medline**, **Ideal Online**, **J-Gate**, **CAB International (CABI)**, **Gale Academic OneFile**, **DOAJ**, **Embase**, **Chemical Abstract Services** ve **Türkiye Atıf Dizini**’nde indekslenmektedir.

Dergi, çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

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

Sorumlu Yönetici: Burçin Nalbantoğlu

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

- 1 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran İş Kazalarının Demografik Özellikleri**
Demographic Characteristics of Occupational Accidents Admitted to the Emergency Department of Tekirdağ Namık Kemal University Hospital
Batuhan İlbey BAŞOL, Serhat ÖRÜN, Hüseyin ŞAHİN, Sercan BIÇAKÇI; Tekirdağ, Türkiye
- 6 İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin İkinci Basamak Nivolumab Tedavisinde HALP Skorunun Prognostik Önemi**
Prognostic Significance of HALP Score in Second-Line Nivolumab Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer
Fahri AKGÜL, İvo GÖKMEN, Burcu GÜLBAĞCI, İsmail BAYRAKÇI, Didem DİVRİKLİOĞLU, Gizem BAKIR KAHVECİ, Aysun Fatma AKKUŞ, Tayyip İlker AYDIN, Bekir HACIOĞLU, Bülent ERDOĞAN, Sernaz TOPALOĞLU; Edirne, Çanakkale, Tekirdağ, Türkiye
- 13 Kannabidiolün Lipopolisakkarit ile İndüklenen Gebelik İnflamasyon Modelindeki Sıçan Maternal ve Fetal Beyin Dokuları Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi**
Investigation of the Protective Effects of Cannabidiol on Rat Maternal and Fetal Brain Tissues in Lipopolysaccharide-induced Pregnancy Inflammation Model
Deniz ÇATAKLI, Yalçın ERZURUMLU, Onur ERTUNÇ, Serdar SEZER; Isparta, Türkiye
- 24 Gelişmekte Olan Bir Ülkede Evde Bakım Hemşireliği Eğitim Programının Yaşlılara Yönelik Ayrımcılık ve Tutum Üzerindeki Etkisi; Tek Grup Ön-Son Test Tasarımlı Eğitimin Yaşlılara Yönelik Ayrımcılık ve Tutum Üzerindeki Etkileri**
The Effect of the Home Care Nursing Education Program on Ageism and Attitude Towards the Older Adults in a Developing Country; One Group Pre-Posttest Design Effects of Education on Ageism and Attitude Towards Older Adults
Fatma Özge KAYHAN KOÇAK, Süleyman ÖZÇAYLAK, İhsan SOLMAZ, Aslı KILAVUZ; İzmir, Diyarbakır, Turkey
- 30 İntörnlerin Anatomi Dersine Yönelik Tutumları: Kesitsel Bir Çalışma**
The Attitudes of Interns Towards the Anatomy Course: A Cross-Sectional Study
Melike AKCAALAN, Menekşe KARAHAN, Begümhan TURHAN; Ankara, Kırklareli, Türkiye
- 38 18-25 Yaş Arası Genç Erişkinlerde Quadriceps Açısının Yürüme Paternine Etkisi**
The Effect of the Quadriceps Angle on the Gait Pattern in Young Adults Aged 18-25 Years
Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Oğuz TAŞKINALP, Enis ULUÇAM; Tekirdağ, Edirne, Türkiye
- 47 COVID-19 Hastalarında Makulopapüler Erüpsiyon: Tek Merkezli Karşılaştırmalı Çalışma**
Maculopapular Eruption in COVID-19 Patients: A Single-Center Comparative Study
Özge KAYA, Sevil ALKAN, Selda IŞIK MERMUTLU, Havva Yasemin CİNPOLAT, Sevilay OĞUZ KILIÇ; Çanakkale, Türkiye
- 54 Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Etken Olduğu Üst Üriner Sistem Enfeksiyonlarında β -laktam/ β -laktamaz İnhibitörü ve Karbapenem Tedavilerinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirmesi**
Retrospective Assessment of the Treatment Effectiveness of β -lactam/ β -lactamase Inhibitor and Carbapenem Groups Antibiotics in Upper Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum β -lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*
Enes ARDIÇ, Mustafa DOĞAN, Nuri KİRAZ, İlknur ERDEM; Hakkari, Tekirdağ, Türkiye
- 62 Valproat ve Lamotrijinin Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı ve Yan Etki Profili**
The Use and Side Effect Profile of Valproate and Lamotrigine in Child and Adolescent Psychiatry
Yeşim SAĞLAM, Kübra TURAN, Şükret ALEV, Gül KARAÇETİN; İstanbul, Türkiye

İÇİNDEKİLER

- 69 Otizm Spektrum Bozukluğunda Prenatal ve Perinatal Risk Faktörlerinin Hastalık Şiddetine Göre Değerlendirilmesi**
Evaluation of Prenatal and Perinatal Risk Factors in Autism Spectrum Disorder According to Disease Severity
Abdullah BOZKURT, Halime İPEK, Kübra BAYINDIR, Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN, Mehmet Akif AKINCI, Saliha BAYKAL; Erzurum, Tekirdağ, Türkiye
- 76 HIV Pozitif Hastalarda Kemik İliği Değişiklikleri ile Hemogram Bulguları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of The Relationship Between Bone Marrow Changes and Hemogram Findings in HIV-Positive Patients
Abdulkadir KARIŞMAZ, Vahit Can ÇAVDAR, Mehmet Hilmi DOĞU, Ceyda ASLAN, Nagehan Didem SARI, Gülben ERDEM HUQ, Rafet EREN; İstanbul Türkiye
- OLGU SUNUMU/CASE REPORT**
- 87 Bitkisel Takviye Tüketimi: Nadir Bir Kolinerjik Sendrom Olgusu**
Herbal Supplement Consumption: A Rare Case of Cholinergic Syndrome
Yaşar ÇATAL, Ömer Yusuf ERDURMUŞ, Ayça KOCA; Kayseri, Ordu, Ankara, Türkiye
- EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR**
- 90 Yapay Zekanın Atrial Fibrilasyonun Değerlendirilmesindeki Potansiyel Uygulamaları: Bir İnceleme**
The Potential Applications of Artificial Intelligence in the Assessment of Atrial Fibrillation: A Review
Gökay TAYLAN, Servet ALTAY; Edirne, Türkiye



Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran İş Kazalarının Demografik Özellikleri

Demographic Characteristics of Occupational Accidents Admitted to the Emergency Department of Tekirdağ Namık Kemal University Hospital

✉ Batuhan İlbey BAŞOL¹, ✉ Serhat ÖRÜN², ✉ Hüseyin ŞAHİN², ✉ Sercan BIÇAKÇI²

¹Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Hakkari, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: İş kazası sebebiyle acil servisimize başvuran hastaların demografik özelliklerini değerlendirmek ve tutulan adli raporların sonuçlarını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Acil servisimize 01.01.2020 ile 31.12.2020 tarihleri arasında iş kazası sebebiyle başvuran hastaların elektronik dosyaları ve adli raporları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil olan 235 olgunun yaş ortalaması 33,9±10,9 şeklindedir. Erkek olguların sayısı 192 (%81,7), kadınların sayısı 43'tür (%18,3). En çok iş kazası gelişen vardiya 125 olgu (%53,2) ile gündüz vardiyasıdır. İş kazası mekanizmalarından en sık görüleni 111 (%47,2) olgu ile iş makinesi/aleti sebebiyle olan yaralanmalardır. Seksen iki (%34,9) olguda konulan basit yumuşak doku travması en sık tanıdır. Olguların 217'si (%92,3) taburcu edilmişken, 1'i (%0,4) ise hayatını kaybetmiştir. Mevcut olguların 48'inin (%20,4) adli raporunda mevcut durumlarının basit tıbbi müdahale ile giderilip giderilemeyeceği belirtilmemiştir. Tüm adli raporların 2'sine (%0,8) kati rapor yazılmıştır.

Sonuç: Acil servisimize başvuran iş kazaları en sık otuzlu yaşlardaki, genç yetişkin erkeklerde ve gündüz vardiyalarında görülmektedir. İş kazalarının gelişme mekanizması ve hastaların aldıkları tanımlar sağlık merkezleri arasında farklılık göstermektedir. Acil servisimizde görev yapan hekimler tıbbi ve adli sorumlulukları diğer branşlar ile paylaşmaya yatkındır.

Anahtar Kelimeler: Acil tıp, iş kazaları, iş sağlığı ve güvenliği

ABSTRACT

Aim: It was aimed to evaluate the demographic characteristics of patients who were admitted to our emergency department due to occupational accidents and to examine the outcomes of the forensic reports.

Materials and Methods: The electronic files and forensic reports of patients admitted to our emergency department due to occupational accidents between 01.01.2020 and 31.12.2020 were retrospectively analyzed.

Results: The mean age of the 235 cases included in our study was 33.9±10.9 years. The number of male cases was 192 (81.7%) and the number of female cases was 43 (18.3%). The shift with the highest number of occupational accidents was day shift with 125 cases (53.2%). The most common mechanisms of occupational accidents were injuries caused by work machines/tools with 111 (47.2%) cases. In 82 (34.9%) cases, simple soft tissue trauma was the most common diagnosis. Two hundred seventeen (92.3%) of the cases were discharged, while 1 (0.4%) died. In the forensic reports of 48 (20.4%) of the current cases, it was not stated whether their current condition could be resolved by simple medical intervention. A permanent report was written in 2 (0.8%) of all forensic reports.

Conclusion: Occupational accidents presenting to our emergency department are most commonly seen in young adult males in their thirties and during day shifts. The mechanism of development of occupational accidents and the diagnoses received by patients differ among health centers. Physicians working in our emergency department tend to share medical and judicial responsibilities with other specialties.

Keywords: Emergency medicine, occupational accidents, occupational health and safety

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Batuhan İlbey BAŞOL, Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Hakkari, Türkiye

E-posta: batuhanilbeybasol@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2663-4995

Geliş Tarihi/Received: 22.08.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.11.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Başol Bİ, Örün S, Şahin H, Bıçakçı S, Demographic characteristics of occupational accidents admitted to the Emergency Department of Tekirdağ Namık Kemal University Hospital. Nam Kem Med J. 2025;13(1):1-5



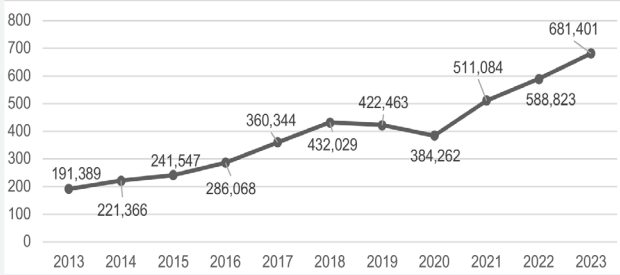
©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

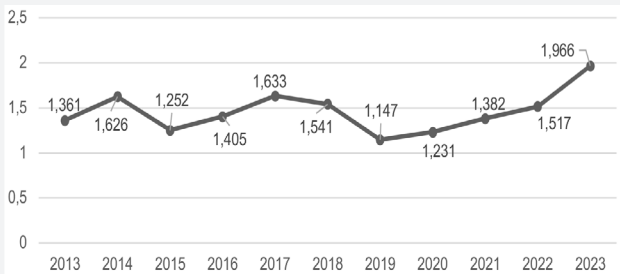
İş kazaları bireysel ve toplumsal sağlık açısından olduğu kadar ekonomik ve sosyal açıdan da önemli bir sorundur. Kaza, yaralanan işçinin geçici veya sürekli olarak işini yapamaz hale gelmesine, işçi ve işveren adına maddi ve manevi kayıplara neden olmaktadır¹. Dünyada ve Türkiye’de hızlı sanayileşme ve teknolojik gelişmelerle doğru orantılı olarak iş kazalarında da artış görülmektedir².

Uluslararası Çalışma Örgütü’ne (ILO) göre, dünya genelinde yılda yaklaşık 340 milyon iş kazası meydana gelmektedir. Her yıl yaklaşık 2,3 milyon işçinin iş kazaları veya meslek hastalıkları nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir; bu da günde 6,000’den fazla ölüme denk gelmektedir. ILO’nun son verileri, iş kazaları ve meslek hastalıklarının dünya genelinde artmakta olduğunu göstermektedir³. Türkiye’de ise Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yayınlanan 2023 verilerine göre iş kazası sayısı 681,401, iş kazası nedeniyle hayatını kaybeden kişi sayısı ise 1,966’dır (Şekil 1,2)⁴.

Bu çalışmanın amacı, iş kazaları sonrası acil servislere başvuran hastaların demografik özelliklerini değerlendirmek ve acil servis hekimleri ile iş sağlığı ve güvenliği uzmanlarına kaza öncesi ve sonrası yaklaşımları açısından fikir vermektir. Aynı zamanda iş kazaları ile ilgili adli raporların içerikleri ve eksiklikleri tartışılacaktır.



Şekil 1. Türkiye’deki iş kazası sayılarının yıllara göre dağılımı



Şekil 2. Türkiye’de ölümlü iş kazalarının yıllara göre dağılımı

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi (TNKÜ) Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile iş kazası geçiren ve bir yıl içinde merkezimize başvuran hastaların demografik bilgileri ve adli raporları retrospektif olarak incelendi (karar no: 2022.90.05.17, tarih: 31.05.2022).

Çalışma Popülasyonu ve Verilerin Toplanması

Çalışmanın örneklem büyüklüğü 01.01.2020-31.12.2020 tarihleri arasında TNKÜ Hastanesi acil servisine başvuran iş kazası olguları arasından dahil edilme kriterlerine sahip tüm olgular olarak belirlendi. Olgu dosyaları etik kurul izni ile hastanemiz bilgi işlem ve arşiv biriminden temin edildi. Verilerine yeterince ulaşılamayan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

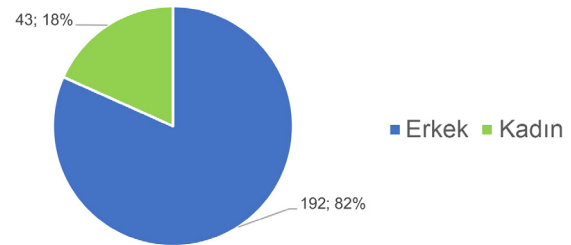
İstatistiksel Analiz

Elde edilen bilgiler Statistical Package for the Social Sciences 26 kullanılarak istatistiksel testlere tabi tutuldu. Demografik veriler frekanslar ve tanımlayıcı testler kullanılarak analiz edildi. Bağımsız kategorik veriler arasında karşılaştırma yapmak için Pearson ki-kare ve Fisher’s exact test karşılaştırma testleri uygulandı. Bu karşılaştırma testlerinde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen sonuçlar tablo ve şekillerde sunulmuştur.

BULGULAR

İş kazası nedeniyle başvuran 235 hastanın minimum yaşı 18, maksimum yaşı 64 ve ortalama yaşı $33,9 \pm 10,9$ idi. Olguların 192’si (%81,7) erkek, 43’ü (%18,3) kadındı (Şekil 3).

Hastaların 125’inin (%53,2) sabah vardiyasında (08:00-16:00 saatleri arasında), 83’ünün (%35,3) akşam vardiyasında (16:00-00:00 saatleri arasında) ve 27’sinin (%11,5) gece vardiyasında (00:00-08:00 saatleri arasında) iş kazası sonrası acil servismize başvurduğu görüldü (Şekil 4).

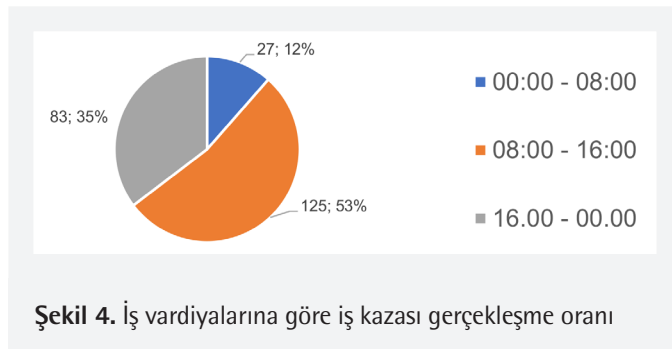


Şekil 3. Acil servismize başvuran iş kazalarında cinsiyet dağılımı

Yaralanma mekanizmaları sıklıklarına göre sıralandığında, olguların 111'inin (%47,2) iş makinesi/alet kaynaklı yaralanma, 55'inin (%23,4) göze yabancı cisim kaçması, 48'inin (%20,4) seviye fark etmeksizin düşme, 11'inin (%4,7) yanık, 2'sinin (%0,9) duman inhalasyonu ve birer kişinin de senkop ve elektrik çarpması nedeniyle meydana geldiği bulundu.

İş kazası olgularının en sık aldığı tanılar 82'sinde (%34,9) basit yumuşak doku travması, 53'ünde (%22,6) göze yabancı cisim kaçması ve 52'sinde (%22,1) yüzeysel veya derin kesi olmuştur (Tablo 1).

Olguların klinik sonuçları incelendiğinde, 217 (%92,3) olgunun değerlendirmeler sonrasında taburcu edildiği, 1 (%0,4) olgunun ise acil servisimizde ve sonrasında yapılan müdahalelere rağmen hayatını kaybettiği tespit edildi (Tablo 2).



Şekil 4. İş vardiyalarına göre iş kazası gerçekleşme oranı

Tablo 1. İş kazaları nedeniyle acil servise başvuran hastaların tanıları

Tanı	n (%)
Basit yumuşak doku travması	82 (%34,9)
Gözde yabancı cisim	53 (%22,6)
Yüzeysel veya derin kesiler	52 (%22,1)
Uzuv veya falanks kırığı	12 (%5,1)
Birinci derece yanık	9 (%3,8)
COVID-19 enfeksiyonu	5 (%2,1)
Kafatası kemiği kırığı	3 (%1,3)
Omuz çıkığı	3 (%1,3)
İkinci derece yanık	2 (%0,9)
Yumuşak dokuda yabancı cisim	2 (%0,9)
Lomber vertebra kırığı	2 (%0,9)
Birden fazla bölgeyi içeren kemik kırıkları	2 (%0,9)
Duman inhalasyonuna bağlı solunum durumu	2 (%0,9)
Tek parmak (tam) travmatik amputasyon	1 (%0,4)
Açık penis yaralanması	1 (%0,4)
İntrakraniyal kanama	1 (%0,4)
Elektriğe maruz kalma	1 (%0,4)
Senkop	1 (%0,4)
COVID-19 pnömonisi	1 (%0,4)

Acil servisimize iş kazası nedeniyle başvuran hastalar için tutulan adli raporlarda 235 olgunun 213'ünün (%90,6) hayati tehlikesi olmadığı, 3'ünün (%1,3) hayati tehlikesi olduğu tespit edildi. On dokuz (%8,1) olguda ise hayati tehlike olup olmadığı konusunda görüş bildirilmemiştir. Adli raporlarda belirtilen mevcut travmanın basit tıbbi müdahale (BTM) ile giderilip giderilemeyeceği oranları incelendiğinde, olguların 145'inin (%61,7) BTM ile giderilebileceği, 42'sinde (%17,9) ise BTM ile giderilemeyecek travmalar olduğu tespit edildi.

Kırk sekiz (%20,4) olguda ise BTM statüsü belirtilmemiştir. İş kazası adli raporlarının 189'unun (%80,4) durum/görüş, 41'inin (%17,4) geçici rapor ve 2'sinin (%0,9) kalıcı rapor olarak sonuçlandırıldığı tespit edildi.

Acil servisimize iş kazası nedeniyle başvuran hastalarda görülen lezyonların BTM ile giderilip giderilemediği ile bu hastaların başka bir uzmana konsülte edilip edilmediği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ve BTM ile giderilemeyen olguların daha yüksek oranda farklı bir uzmana konsülte edildiği görüldü (Pearson ki-kare testi $p<0,001$) (Tablo 3).

Olguların adli rapor kapanma durumları ile taburcu olma durumları karşılaştırıldığında, taburcu olan 2 hastaya kalıcı rapor verildiği, taburcu olmayan hiçbir hastaya kalıcı rapor verilmediği görüldü. Taburcu edilmeyen hastalarda kalıcı rapor düzenlenmemiş olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Pearson ki-kare testi $p=0,002$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Acil servisimize başvuran iş kazaları en sık otuzlu yaşlardaki genç erişkin erkeklerde ve gündüz vardiyalarında görülmektedir. Ortalama yaş, cinsiyet ve kaza zamanı literatürle benzerlik göstermektedir⁴⁻⁹.

Tablo 2. İş kazaları nedeniyle acil servise başvuran hastaların klinik sonuçları

Klinik Sonuçlar	n (%)
Taburculuk	217 (%92,3)
Klinik servise yatış	10 (%4,3)
Tıbbi tedavinin reddi	4 (%1,7)
Başka bir merkeze sevk	2 (%0,9)
Acil servisten izinsiz ayrılma	1 (%0,4)
Eksitus	1 (%0,4)

Tablo 3. Acil servise iş kazası ile başvuran hastaların BTM durumuna göre konsültasyon oranları

BTM durumu	Konsülte	Konsülte değil	p
Çözülebilir	19 (%8)	23 (%9,7)	<0,001
Çözülemez	32 (%13,6)	113 (%48)	<0,001

BTM: Basit tıbbi müdahale

Tablo 4. İş kazaları nedeniyle acil servise başvuran hastalar arasında taburcu edilen hasta sayısı ve raporların kapanma durumlarının karşılaştırılması

ARKD	Taburcu edilmiş n (%)	Taburcu edilmemiş n (%)	p
Durum/fikir raporu	175 (%74,4)	14 (%5,9)	0,002
Geçici	39 (%16,5)	2 (%0,8)	
Kalıcı	2 (%0,8)	0 (%0)	
ARKD: Adli rapor kapanma durumu			

Acil servisimize başvuran iş kazası olgularında en sık yaralanma mekanizmasının iş makinesi/aleti ile ilişkili yaralanmalar olduğu ve en sık tanının basit yumuşak doku travması olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalarda da olguların yaralanma mekanizmaları ve tanılarının merkezler arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmaların yürütüldüğü merkezlerin yakınındaki iş kolları farklılık gösterebilmekte ve her iş kolunun kendine özgü iş kazası riskleri bulunmaktadır. Sağlık merkezlerinin iş kazaları açısından farklı risklere sahip işyerlerine yakınlığı, yaralanma mekanizmasında ve iş kazası geçiren işçinin tanısında farklılıklara neden olmaktadır. Alınacak önlemler ve üzerinde durulacak tıbbi yaklaşımlar için bunların göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır¹⁰⁻¹³.

İş kazası geçiren olgulardan biri (%0,4) acil servisimizde ve sonrasında uygulanan tedavilere rağmen hayatını kaybetmiştir. SGK 2020 yılı verilerine göre ülkemizde iş kazasına bağlı ölüm oranı %0,32 olup bizim verilerimize yakındır¹⁴.

Merkezimizde iş kazaları sonrası tutulan adli raporların verileri ile yapılan istatistiksel çalışmalar, acil hekimlerinin BTM ile çözilemeyen olgularda diğer uzmanlık alanlarına danışma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Aynı verilerle acil hekimlerinin taburcu olan basit travmalı hastalarda bile kalıcı rapor yazmak yerine durum/görüş raporu yazdıkları görülmektedir. Sonuç olarak acil hekimlerinin tıbbi ve adli sorumlulukları paylaştığı ancak adli süreçlerin uzamasına neden olduğu düşünülmektedir.

Acil servisimize iş kazası nedeniyle başvuran hastalar için tutulan adli raporlar diğer merkezlerde tutulana göre farklıdır. Çalışmamızda incelenen adli raporların 48'inde (%20,4) BTM durumu belirtilmemiştir. Literatürde böyle bir orana rastlanmamıştır^{11,15}. Bu oranların azaltılması ve adli raporlardaki eksiklik ve yanlışlıkların değerlendirilmesi için acil servisimizde çalışan hekimler ile adli tıp uzmanları arasında yapılacak eğitimlerin faydalı olacağı öngörülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olduğu için depolama sorunları nedeniyle veri kayıpları yaşanmıştır. Bir diğer kısıtlama ise elde edilen verilerin tek bir merkeze

uygulanması nedeniyle popülasyon hakkında genelleme yapmanın zor olmasıdır.

SONUÇ

İş kazası olgularından elde ettiğimiz demografik istatistikler ulusal ve uluslararası literatürle büyük ölçüde uyumludur. Birbirinden uzak bölgelerde yer alan farklı sanayi kolları nedeniyle merkezimize ve literatürdeki sağlık merkezlerine gelen iş kazalarının gelişim mekanizmaları ve ortaya çıkan travmalar farklıdır.

Taburcu edilen hastalarda kalıcı rapor düzenleme oranı oldukça düşüktür. Acil hekimlerinin adli raporları çoğunlukla durum/görüş raporu olarak sonuçlandırdıkları, tıbbi ve adli süreçlerdeki sorumluluklarını paylaştıkları düşünülmektedir. Adli olgular için mevcut hayati tehlike ve BTM durumu ve adli rapor sonuçları çok önemlidir. Adli rapor yazımındaki yanlışlıklar ve eksiklikler merkezimizde görev yapan acil hekimleri ve adli tıp uzmanlarının birlikte yürütecekleri eğitimlerle giderilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi (TNKÜ) Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile iş kazası geçiren ve bir yıl içinde merkezimize başvuran hastaların demografik bilgileri ve adli raporları retrospektif olarak incelendi (karar no: 2022.90.05.17, tarih: 31.05.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.İ.B., S.Ö., S.B., Dizayn: B.İ.B., S.Ö., H.Ş., S.B., Veri Toplama veya İşleme: B.İ.B., H.Ş., Analiz veya Yorumlama: B.İ.B., S.Ö., S.B., Literatür Arama: B.İ.B., S.Ö., H.Ş., S.B., Yazan: B.İ.B., S.Ö., H.Ş., S.B.

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

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

KAYNAKLAR

- Dembe AE. The social consequences of occupational injuries and illnesses. Am J Ind Med. 2001;40:403-17.
- Herbert R, Landrigan PJ. Work-related death: a continuing epidemic. Am J Public Health. 2000;90:541-5.
- Gietaneh W, Molla M, Alene M, Shitu D. Magnitude of work related injury, associated factors and its disparity across selected occupations in ethiopia: systematic review and meta-analysis. Dialogues Health. 2022;2:100093.
- SGK. 2023 Yılı SGK İş kazaları ve meslek hastalıkları istatistikleri. BÖLÜM III-I: İş kazası ve meslek hastalığı istatistikleri (4-1/a) Tablo 3.1.1 - 5510 sayılı kanunun 4-1/a maddesi kapsamındaki sigortalılardan iş kazası

- geçiren veya meslek hastalığına tutulan sigortalı sayılarının ekonomik faaliyet ve cinsiyete göre dağılımı. Available from: <https://www.sgk.gov.tr/Download/DownloadFile?f=145c9e77-c96e-4837-a51b-a8d7178f79d4.zip&td=b449b3c3-1c9f-4c33-bc21-d317d29e97a4>
5. Ergör OA, Demiral Y, Piyal YB. A significant outcome of work life: occupational accidents in a developing country, Turkey. *J Occup Health*. 2003;45:74-80.
 6. Gülhan B. Bir ağır metal üretim fabrikasında çalışanların iş kazası geçirme sıklığı ve ilişkili etmenler. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2008.
 7. Kadioğlu E, Karaman S, Arık Ö. İş kazası nedeniyle acil servise başvuran hastaların demografik analizi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;8:163-73.
 8. Cavdar U, Manyaslı M, Akkaya E, Sevener D, Tufekci Z. Yaşanan iş kazalarının kaza saatlerine ve cinsiyete göre istatistiki olarak değerlendirilmesi ve yorumlanması. *International Journal of Engineering Research and Development*. 2022;14:360-8.
 9. Erdemli H, Kavalci C, Erdemli DS, Kocalar ÜG. Analysis of work related injuries admitted patient to emergency department. *JSurgArts*. 2017;10:26-33.
 10. Asıldag K, Akbaba M, Annac M. Forensic medical evaluation of patients admitted to the emergency department due to the occupational accidents. *European Journal of Therapeutics*. 2017;23:49-54.
 11. Ulutaşdemir N, Tanır F, Dokur M, Uysal E. Analysis of the patients admitted to emergency department of a private hospital due to work accidents. *Sakarya Medical Journal*. 2015;5:193-8.
 12. Celik K, Yilmaz F, Kavalci C, Ozlem M, Demir A, Durdu T, et al. Occupational injury patterns of Turkey. *World J Emerg Surg*. 2013;8:57.
 13. Satar S, Kekeç Z, Sebe A, Sari A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvuran iş kazası olgularının analizi. 2004;29:118-27.
 14. GK. 2020 Yılı SGK İş kazaları ve meslek hastalıkları istatistikleri. 2020 BÖLÜM III-I : iş kazası ve meslek hastalığı istatistikleri (4-1/a) Tablo 3.1.1 - 5510 sayılı kanunun 4-1/a maddesi kapsamındaki sigortalılardan iş kazası geçiren veya meslek hastalığına tutulan sigortalı sayılarının ekonomik faaliyet ve cinsiyete göre dağılımı. Available from: <https://www.sgk.gov.tr/Download/DownloadFile?f=158e1746-5918-459d-bfe8-127d0d4ef691.zip&td=b449b3c3-1c9f-4c33-bc21-d317d29e97a4>
 15. Karakurt U, Satar S, Acikalin A, Bilen A, Gulen M, Baz U. Analysis of occupational accidents admitted to the emergency medicine department. *The Journal of Academic Emergency Medicine*. 2013;12:19-23.



İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin İkinci Basamak Nivolumab Tedavisinde HALP Skorunun Prognostik Önemi

Prognostic Significance of HALP Score in Second-Line Nivolumab Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

İD Fahri AKGÜL¹, İD İvo GÖKMEN², İD Burcu GÜLBAĞCI³, İD İsmail BAYRAKÇI¹, İD Didem DİVRİKLİOĞLU¹, İD Gizem BAKIR KAHVECİ¹, İD Aysun Fatma AKKUŞ¹, İD Tayyip İlker AYDIN¹, İD Bekir HACIOĞLU¹, İD Bülent ERDOĞAN¹, İD Sernaz TOPALOĞLU¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

³Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: HALP skoru, albümin (ALB), platelet (PLT), lenfosit (LYM) ve hemoglobin (HGB) düzeylerini içeren kolay erişilebilir laboratuvar sonuçlarına dayanan ve çeşitli kanser türlerinde prognostik faktör olarak kullanılan yeni bir indekstir. Çalışmamız ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında platin bazlı kemoterapi sonrası progrese olan ve sonrasında nivolumab tedavisi alan hastalarda HALP skorunun prognostik önemini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2019'dan Aralık 2023'e kadar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı ve Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi'nde, ileri evre KHDAK tanısı konmuş 142 hastanın retrospektif bir değerlendirmesi yapıldı. Laboratuvar testleri, ilk nivolumab döngüsünden en fazla iki hafta önce yapıldı ve LYM sayısı, HGB seviyesi, PLT sayısı ve ALB seviyesini değerlendirdi. HALP skoru, H seviyesi (g/L) × ALB seviyesi (g/L) × LYM sayısı (/L) / PLT sayısı (/L) formülü ile hesaplandı. HALP skoru için optimal kesim noktası ROC eğrisi analizi ile belirlendi.

Bulgular: Kaplan-Meier analizi, yüksek-HALP skoru grubunun, düşük-HALP skoru grubuna göre anlamlı olarak daha iyi progresyonsuz sağkalım (PSK) gösterdiğini gösterdi [ortalama 5 ay %95 güven aralığı (GA): 4,1-5,9 karşısında 3,3 ay (%95 GA: 2,4-4,1, p=0,001]. Çok değişkenli analizde, HALP skoru (risk oranı: 0,539, %95 GA: 0,331-0,876, p=0,013) PSK ile ilişkilendirilen tek bağımsız risk faktörü olarak doğrulanmıştır.

Sonuç: İkinci basamakta nivolumab ile tedavi edilen ileri evre KHDAK hastalarında düşük HALP skoru ile daha kısa PSK arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle, HALP skoru, tedaviden en fazla fayda görecektir grubu belirlemede ek prognostik bilgi sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: HALP skoru, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, progresyonsuz sağkalım, nivolumab, ikinci basamak tedavi

ABSTRACT

Aim: The HALP score is a novel index based on easily accessible laboratory results, including albumin (ALB), platelet (PLT), lymphocyte (LYM), and hemoglobin (HGB), levels, and is used as a prognostic factor in various types of cancer. Our study aims to investigate the prognostic significance of the HALP score in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who progressed after platinum-based chemotherapy and subsequently received nivolumab treatment.

Materials and Methods: A retrospective evaluation of 142 patients diagnosed with advanced NSCLC between January 2019 and December 2023 at Trakya University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, and Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu City Hospital was conducted. Laboratory tests were performed within two weeks prior to the first nivolumab cycle, assessing LYM count, H level, PLT count, and ALB level. The HALP score was calculated using the formula: HGB level (g/L) × ALB level (g/L) × LYM count (/L) / PLT count (/L). The optimal cut-off point for the HALP score was determined by ROC curve analysis.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fahri Akgül, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: fariak@doctor.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1422-1093

Geliş Tarihi/Received: 22.08.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Akgül F, Gülbağcı B, Bayrakçı İ, Divriklioğlu D, Bakır Kahveci G, Akkuş AF, et al. Prognostic significance of HALP score in second-line nivolumab treatment of advanced non-small cell lung cancer. Nam Kem Med J. 2025;13(1):6-12

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 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: Kaplan-Meier analysis demonstrated that the high-HALP score group had significantly better progression-free survival (PFS) compared to the low-HALP score group [median 5 months 95% confidence interval (CI): 4.1-5.9 versus 3.3 months 95% CI: 2.4-4.1, $p=0.001$]. In multivariate analysis, the HALP score (hazard ratio: 0.539, 95% CI: 0.331-0.876, $p=0.013$) was confirmed as the only independent risk factor associated with PFS.

Conclusion: A strong association was found between a low HALP score and shorter PFS in advanced NSCLC patients treated with nivolumab in the second line. Therefore, the HALP score may provide additional prognostic information in identifying the group of patients who will benefit the most from treatment.

Keywords: HALP score, non-small cell lung cancer, progression-free survival, nivolumab, second-line treatment

GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada en yaygın kanser türü olup kanser kaynaklı ölümlerde ilk sıradadır¹. GLOBOCAN kanser istatistikleri verilerine göre, 2020'de Türkiye'de 41,264 kişiye akciğer kanseri teşhisi konmuş ve 37,070 kişi bu hastalıktan yaşamını yitirmişti². Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturmakta olup hastaların %60'ı metastatik evrede tanı almaktadır³. Hedeflenebilir mutasyon taşımayan hastalarda birinci basamak tedavi platin bazlı kemoterapidir. Birinci basamak tedaviye direnç gelişen olgularda ise ikinci basamak tedavi seçenekleri sınırlı olup, genel sağkalım (GS) süresi 12 ayın altındadır⁴. Son yıllarda immünoterapi ajanlarının keşfi, akciğer kanseri ikinci basamak tedavi yaklaşımlarında önemli bir paradigma değişimine yol açmıştır. Tümör hücrelerindeki programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) ile T-hücrelerindeki programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) etkileşimi, tümör hücrelerinin immün denetimden kaçışını sağlamaktadır⁵. İnsan immünoglobulin G4 PD-1 antikorunu olan nivolumab, T-hücreleri ve tümör hücreleri arasındaki sinyalleşmeyi bozarak antitümör bağışıklığını güçlendirmektedir⁶. 2015 yılında yapılan iki büyük randomize faz 3 çalışmasında, KHDAK hastalarında ikinci basamak nivolumab tedavisinin, standart dosetaksel kemoterapisi ile karşılaştırıldığında GS, progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel yanıt oranı açısından üstünlük gösterdiği bulunmuştur^{7,8}. Bununla birlikte, nivolumab, yüksek maliyeti ve hastaların %60-80'inde tedaviye karşı direnç gelişmesi nedeniyle sınırlı etkiye sahiptir⁹. Bu durum, tedaviye en çok yanıt verecek hasta gruplarının belirlenmesini, yaşam kalitesinin artırılmasını ve tedavi maliyetlerinin etkin yönetimini gerekli kılmaktadır¹⁰. PD-L1, test duyarlılığı düşüklüğü, doku yetersizliği, tümör heterojenliği ve ekspresyon değişkenliği gibi sınırlamalarına rağmen, ileri evre ve hedeflenebilir mutasyonu olmayan KHDAK hastalarında ikinci basamak tedavi seçiminde en önemli biyobelirteçlerdir. Ayrıca, tümör mutasyon yükü, tümör infiltrasyonu yapan lenfositler (L) ve DNA uyumsuzluk tamiri gibi diğer biyobelirteçler halen araştırılmaktadır^{11,12}. Mevcut biyobelirteçlerin kısıtlılıkları, daha erişilebilir, düşük maliyetli ve pratik yeni prediktif araçlara olan ihtiyacı artırmaktadır. Çalışmalar, albümin (ALB), hemoglobin (HGB) ve L gibi hematolojik göstergelerin, enflamasyon veya beslenme durumunu yansıtarak KHDAK prognozu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur^{13,14}. Ancak, bu tekil göstergeler, sadece

belirli yönleri yansıttığından sınırlıdır. Önceki araştırmalar, bu göstergelerin kombinasyonlarının, tekil göstergelerden daha doğru prognoz tahmini sağladığını göstermiştir. Örneğin; platelet-lenfosit oranı ve nötrofil-lenfosit oranı gibi parametreler, çeşitli kanser türlerinde prognostik faktörler olarak ortaya konmuştur¹⁵⁻¹⁷. Son yıllarda, HGB, ALB, L ve platelet (PLT) seviyelerini birleştiren HALP skoru, çeşitli kanserlerde prognoz ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Ancak, HALP skorunun ileri evre KHDAK hastalarındaki prognostik rolü hakkında yeterli araştırma bulunmamaktadır¹⁸. Bu çalışma, ileri evre KHDAK hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılan nivolumabın etkinliğini ve HALP skorunun tedavi yanıtını öngörmedeki potansiyel prognostik önemini değerlendirerek, doğru hasta seçimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bir biyomarker olarak klinik uygulamalardaki rolünü araştırmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2019 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı ve Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi'nde ileri evre KHDAK tanısı almış 142 hastayı kapsamaktadır. Dahil edilme kriterleri şunlardır: 1) Patolojik olarak doğrulanmış KHDAK, 2) En az bir ölçülebilir lezyona sahip evre IIIB-IIIC veya IV hastalık, 3) İkinci basamak olarak 14 günde bir 240 mg intravenöz nivolumab tedavisinin en az iki döngüsünü tamamlamış olmak. Dışlanma kriterleri ise şunlardır: 1) Eşzamanlı diğer maligniteler, 2) Aktif enfeksiyon varlığı, 3) Hedeflenebilir sürücü gen mutasyonu varlığı, 4) Yetersiz tedavi veya laboratuvar verileri. Toplamda 142 hasta çalışma kriterlerini sağlamıştır.

Çalışmada hastaların cinsiyet, yaş, Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu, sigara içme öyküsü, patolojik tanı tipi, tanı evresi ve metastaz bölgeleri gibi klinik özellikleri kayıt altına alınmıştır. Laboratuvar testleri, nivolumab tedavisinin ilk döngüsünden en fazla iki hafta önce yapılmış olup, L sayısı, HGB seviyesi, PLT sayısı ve ALB seviyesi değerlendirilmiştir. HALP skoru, HGB seviyesi (g/L) × ALB seviyesi (g/L) × L sayısı (/L) / PLT sayısı (/L) formülü ile hesaplanmıştır. Tedavi yanıtı, RECIST 1.1 kriterlerine göre progresse hastalık, stabil hastalık, kısmi yanıt veya tam yanıt olarak sınıflandırılmıştır. PSK süresi, nivolumab tedavisinin başlangıcından hastalık progresyonunun ilk belirtileri veya

ölüm zamanına kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. Bu araştırma, ulusal düzenlemeler, kurumsal politikalar ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2024/74, tarih: 04.03.2024).

İstatistiksel Analiz

Analizlerde, Windows için Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. PSK, nivolumab tedavi başlangıç tarihinden hastalık progresyonu veya ölüm anına kadar geçen süreyi temsil etmektedir. Betimleyici istatistikler için frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare (χ^2) testi uygulanmıştır. HALP skorunun optimal kesim noktası, ROC eğrisi analizi ile belirlenmiş olup, bu noktada duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplanmıştır. Prognostik faktörlerin ve klinik-patolojik özelliklerin PSK üzerindeki etkisi, Kaplan-Meier analizleri ve log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız prognostik değişkenlerin tanımlanması için Cox orantısız tehlike regresyon modeli

kullanılmıştır. PSK üzerine anlamlı etkisi olan parametreler, çoklu doğrusal ilişki göstermeyen değişkenler arasından seçilmiştir. İstatistiksel anlamlılık kriteri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

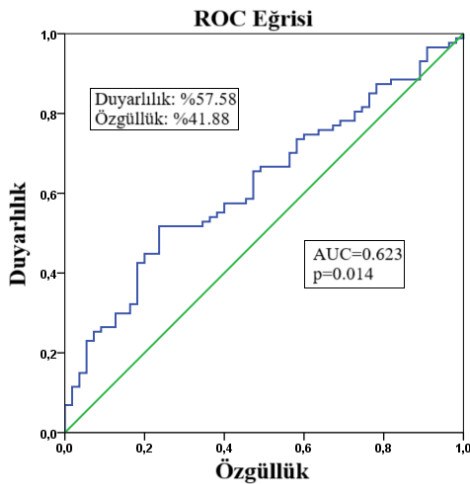
Araştırma kohortu, medyan yaşı 65,1 yıl (aralık: 40-83) olan 142 hastadan oluşmaktadır. Hastaların %52,8'i (n=75) 65 yaş ve üzerindedir. Kohortun %89,4'ü (n=127) erkek hastalardır. Hastaların %62'sinde (n=88) ECOG performans skoru 0,1 veya 2 idi. Kohortun %90,8'i (n=129) halen sigara içenler veya uzun süreli sigara içme öyküsüne sahiptir. PD-L1 test sonucu bulunan 96 hastanın (%67,6) %53,1'inde (n=51) PD-L1 ekspresyonu ≥ 1 'dir. Araştırmaya alınan hiçbir hastada EGFR ve ALK mutasyonları tespit edilmemiştir. Ancak, Kirsten Rat Sarkoma Virüsü (KRAS) mutasyonları %20,4 oranında (n=29) saptanmıştır ve bu grubun %24,1'inde (n=7) KRAS G12C mutasyonu vardır. Beyin metastazı hastaların %13,4'ünde (n=19), visseral metastaz %35,9'unda (n=51) ve iki veya daha fazla bölgede metastaz %33,1'inde (n=47) görülmüştür. Klinik ve demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik-demografik özellikleri					
		Genel n, (%)	Düşük-HALP n, (%)	Yüksek-HALP n, (%)	p-değeri
Kohort büyüklüğü	n, (%)	142	73	69	
Yaş, yıl	Ortanca, aralık Ortalama, SS	65,1, (40-91) 64,3, ($\pm 7,9$)	64,4, (40-83) 64,5, ($\pm 7,5$)	65,5, (40-81) 64, ($\pm 8,6$)	
Yaşlı grup	<65 ≥ 65	67, (47,2) 75, (52,8)	38, (52,1) 35, (47,9)	29, (42) 40, (58)	0,244
Cinsiyet	Erkek Kadın	127, (89,4) 15, (10,6)	64, (87,7) 9, (12,3)	63, (91,3) 6, (8,7)	0,589
ECOG PS	0 1-2	88, (62) 54, (38)	47, (64,4) 26, (35,6)	41, (59,4) 28, (40,6)	0,605
Tanı anında sigara içme durumu	Sigara içen/içmiş Hiç sigara içmemiş	129, (90,8) 13, (9,2)	68, (93,2) 5, (6,8)	61, (88,4) 8, (11,6)	0,391
Tanı aşamasında evre	III IV	31, (21,8) 111, (78,2)	15, (20,5) 58, (79,5)	16, (23,2) 53, (76,8)	0,839
Metastatik aşamada PD-L1 testi	Test yapılan 0 ≥ 1	96, (67,6) 45, (46,9) 51, (53,1)	46, (63) 19, (41,3) 27, (58,7)	50, (72,5) 26, (52) 24, (48)	0,280
Metastatik aşamada moleküler test	KRAS, pozitif KRAS, negatif	29, (20,4)	16, (21,9)	13, (18,8)	0,682
Nivolumab tedavisi başlangıcında metastatik bölgeler	Beyin, evet Visseral metastaz, evet	19, (13,4) 51, (35,9)	8, (11) 25, (34,2)	11, (15,9) 26, (37,7)	0,463 0,728
Nivolumab tedavisi başlangıcında metastatik bölge sayısı	1 2 ve üzeri	95, (66,9) 47, (33,1)	46, (63) 27, (37,0)	49, (71,0) 20, (29,0)	0,373

ECOG PS: Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu performans durumu, PD-L1: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1, KRAS: Kirsten Rat Sarkoma Virüsü, RO¹: Risk oranı tek değişkenli analiz, RO²: Risk oranı çok değişkenli analiz, SS: Standart sapma

HALP Skorunun PSK İçin Prognostik Bir Faktör Olarak Değerlendirilmesi

HALP skorunun hastalık progresyonunu tahmin etmedeki optimal kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Analiz, HALP skoru için hastalık progresyonunu tahmin eden optimal kesim noktasının $\geq 27,24$ olduğunu gösterdi [eğri altında kalan alan: 0,623; %95 güven aralığı (GA): 0,531-0,715; $p=0,014$] (Şekil 1). Cox analizi sonuçları, HALP skoru için ROC kesim değerinin, medyan kesim değeriyle karşılaştırıldığında daha iyi bir risk oranı (RO) gösterdiğini ortaya koydu (ROC kesim değeri: RO: 0,470; $p=0,001$, medyan kesim değeri: RO: 0,594; $p=0,023$). Bu analizde, ROC eğrisi kesim değeri kullanılarak hastalar iki gruba ayrıldı: düşük HALP skoru ($<27,24$, $n=77$) ve yüksek HALP skoru ($\geq 27,24$, $n=69$). Kaplan-Meier analizi, yüksek HALP skoru grubunun, Düşük HALP skoru grubuna göre anlamlı olarak daha uzun PSK gösterdiğini ortaya koydu (medyan: 5,0 ay; %95 GA: 4,1-5,9 vs. 3,3 ay; %95 GA: 2,4-4,1; $p=0,001$) (Şekil 2). Çalışmamızda tüm grup için medyan PSK 4,1 ay olarak bulunmuştur (GA: %95 3,6-4,6). HALP skoruna göre sınıflandırılmış hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Prognoz üzerindeki etkileri değerlendirmek için PSK'yı etkileyebilecek faktörler tek değişkenli analiz ile incelendi. Bu analizde cinsiyet ($p=0,031$), sigara içme alışkanlığı ($p=0,014$), metastatik bölge sayısı ($p=0,053$) ve HALP skoru ($p=0,001$) ile ilişkili anlamlı farklılıklar tespit edildi. Çok değişkenli analizde, HALP skoru ($p=0,013$) PSK ile ilişkili tek bağımsız prognostik faktör olarak belirlendi. Kaplan-Meier tarafından belirlenen medyan PSK değerleri ve tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

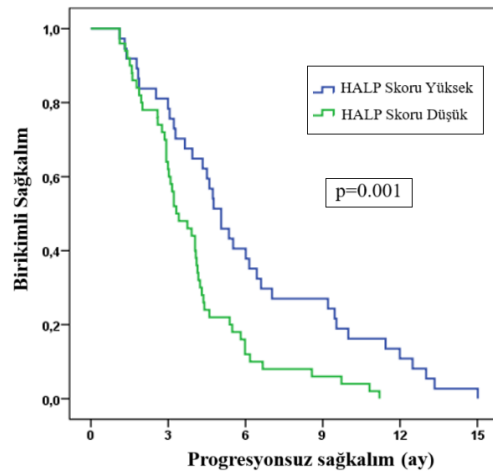


Şekil 1. HALP skoru için optimal kesim belirlenmesi-ROC-curve analizi

AUC: Eğrisinin altında kalan alan

TARTIŞMA

Uluslararası çalışmalar, immünoterapinin ileri evre KHDAK hastalarında sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir¹⁹. Bu bulgular, gerçek dünya verileriyle de desteklenmektedir²⁰. Çalışmamızda, ikinci basamakta nivolumab tedavisi alan ileri evre KHDAK hastalarında yalnızca PSK değerlendirilmiş ve medyan süre 4,3 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın istatistiksel analiz sürecinde verileri henüz olgunlaşmadığı için istatistiksel değerlendirmesi yapılamamıştır. Gerçek yaşam kohortumuzda elde edilen PSK süreleri, CheckMate 017 ve 057 çalışmalarındaki sürelerden daha uzun bulunmuştur^{7,8}. Bu durum, gerçek dünya koşullarında tedavi etkinliğinin sürdüğünü işaret etmektedir. Diğer gerçek dünya çalışmalarında da kısa takip süreleri ve olgunlaşmamış veriler nedeniyle benzer sınırlılıklar gözlemlenmiştir^{19,21,22}. Nivolumab, ikinci basamak tedavide standart kemoterapiye üstünlük sağlamasına rağmen, tedavi gören hastaların yalnızca %20'sinden azı iki yıl sonunda PSK göstermektedir⁹. Bu durum, tedaviden en fazla fayda sağlayacak hasta grubunun doğru belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. İleri evre KHDAK hastalarında prognostik tahmini ve tedavi yanıtını öngörebilecek basit ve etkili prediktif modellerin geliştirilmesi, tedavi etkinliğini artırmak için kritik öneme sahiptir. Böylece bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulması mümkün olabilecektir¹⁰. Beslenme durumu ve enflamatuvar yanıt, kanser hastalığının ilerlemesinde kritik bir rol oynar²³. Kanser hastalarının yaklaşık üçte birinde teşhis sırasında görülen kanserle ilişkili anemi, hastalığın ileri evreleriyle bağlantılıdır²⁴. Anemi tanısında HGB, beslenme durumunun değerlendirilmesinde ise ALB seviyesi temel parametrelerdir; ayrıca ALB, negatif akut faz reaktanı olarak ileri evre KHDAK prognostunda önemli bir belirteçtir²⁵. L sayısının düşük olması zayıf bağışıklık yanıtı



Şekil 2. Düşük ve yüksek HALP skorlu grupların Kaplan-Meier analizi

Tablo 2. Hasta alt gruplarının tekli ve çoklu değişkenli ortalanca progresyonsuz sağkalım analizleri

Kohort büyüklüğü	(%)	Ortanca PSK (%95 GA)	PLT (log-rank)	RO ¹ (%95 GA)	PLT	RO ² (%95 GA)	PLT
Yaş, grup	<65 ≥65	4,3, 3,7-5,1 3,2, 2,3-4,2	0,766				
Cinsiyet	Erkek Kadın	3,9, 3,1-4,8 5,8, 3,6-8,1	0,027	0,478, 0,244-0,936	0,031		
ECOG	0 1-2	4,3, 3,8-4,8 3,9, 2,9-4,9	0,420				
Tanı anında sigara içme durumu	Sigara içen Sigara hiç içmeyen	3,9, 3,1-4,7 6,4, 1,4-11,5	0,011	0,372, 0,169-0,822	0,014		
Tanı aşamasında evre	III IV	4,5, 4,1-4,9 3,7, 2,9-4,6	0,316				
Metastatik aşamada PD-L1 testi	0 ≥1	3,4, 2,5-4,3 4,3, 4,1-4,6	0,91				
Metastatik aşamada molekül test	KRAS: Pozitif KRAS: Negatif	3,1, 2,7-3,4 4,3, 3,9-4,6	0,101				
Nivolumab tedavisi başlangıcında metastatik bölgeler	Beyin: Evet Hayır	4,3, 3,5-5,2 4,3, 3,4-5,2	0,99				
	Visseral: Evet Metastaz: Hayır	3,9, 1,2-6,6 4,1, 3,6-4,5	0,884				
Nivolumab tedavisi başlangıcında metastatik bölge sayısı	1 2 ve üzeri	4,3, 3,7-4,8 3,2, 2,4-4	0,050	0,648, 0,418-1,005	0,053	0,651, 0,406-1,046	0,076
HALP skoru	<27,24 ≥27,24	3,3, 2,4-4,1 5,0, 4,1-5,9	0,001	0,470, 0,297-0,746	0,001	0,539, 0,331-0,876	0,013

ECOG: Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu performans durumu, PD-L1: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1, KRAS: Kirsten Rat Sarkoma Virüsü, RO¹: Risk oranı tek değişkenli analiz, RO²: Risk oranı çok değişkenli analiz, PLT: Platelet, PSK: Progresyonsuz sağkalım, GA: Güven aralığı

ile ilişkili olup kötü prognozu işaret ederken²⁶, PLT sayısı VEGF aracılığıyla endotel geçirgenliğini artırarak tümör hücrelerinin metastazını destekler. Ayrıca, PLT'ler, doğal öldürücü NK hücre saldırılarını engelleyerek tümör hücreleri çevresinde koruyucu bir bariyer oluşturur ve metastazı tetikler. PLT seviyesindeki düşüş, granülosit seviyesindeki azalmaya kıyasla daha güçlü bir metastaz inhibisyonu sağlar²⁷. Son yıllarda, bu dört parametrenin kombinasyonu ile oluşturulan HALP skoru (HGB, ALB, L ve PLT), beslenme ve enflamatuvar durumu yansıtarak çeşitli kanser türlerinde yüksek klinik öngörü gücüne sahip bir parametre olarak tanımlanmıştır¹⁸. Chen ve ark.²⁸ ilk kez 2015 yılında mide kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada, ameliyat öncesi hesaplanan HALP skorunun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve hastalığın seyri ile klinikopatolojik özelliklerle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (p<0,001). Çalışma, ALB, L ve HGB düzeylerindeki artışın iyi prognozla, PLT düzeyindeki artışın ise kötü prognozla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilk bulguların

ardından, Jiang ve ark.²⁹ HALP skorunu lokal ileri evre kolorektal kanser hastalarında da incelemiş ve düşük HALP skorunun yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğunu saptamıştır (p<0,001). Daha sonraki araştırmalar, HALP skorunun pankreas, özofagus, mesane ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi farklı kanser türlerinde de benzer olumlu ilişkiler gösterdiğini ve prognostik bir belirteç olarak klinik değere sahip olduğunu doğrulamıştır³⁰. HALP skoru, daha önce erken evre rezektabl KHDAK'de değerlendirilmiş ve HALP-Yüksek grupta GS HALP-Düşük gruba göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu gösterilmiştir (p<0,001)³¹. Adjuvan kemoterapi alan 362 KHDAK hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük HALP skorunun daha kısa hastalıklı sağkalım (HSK) (p<0,01) ve GS (p=0,02) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, alt grup analizleri, lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında düşük HALP skorunun GS (p=0,01) ve HSK (p=0,04) süresinin güçlü bir öngördürücüsü olduğunu ortaya koymuştur³². Gao ve ark.³³ ileri evre KHDAK hastalarında birinci basamak

tedavi öncesi HALP skorunu değerlendirdiği güncel çalışmada, 203 hastada HALP-Yüksek grupta PSK (13 ay vs. 9 ay) ve sağkalım süreleri (36 ay vs. 16 ay) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Bu bulgular, HALP skorunun güçlü bir prognostik belirteç olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda, ROC analizi HALP skorunun hastalık progresyonunu tahmin etmek için optimal kesim noktasını $\geq 27,24$ olarak belirlemiş, Kaplan-Meier analizinde ise yüksek HALP skoru grubunun düşük HALP skoru grubuna göre daha iyi HSK gösterdiği bulunmuştur (5 ay vs. 3,3 ay, $p=0,001$). Tek değişkenli analizde HALP skorunun yanı sıra cinsiyet, sigara içme alışkanlığı ve metastatik bölgelerin sayısı prognoz ile ilişkili bulunmuş; çok değişkenli analizde ise HALP skoru, PSK ile ilişkili tek bağımsız prognostik faktör olarak doğrulanmıştır ($p=0,013$). Bu bulgular, HALP skorunun yalnızca erken evre veya kemoterapi alan hastalar için değil, immünoterapi gören ileri evre hastalarda da önemli bir prognostik belirteç olduğunu ilk kez göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarımı ve yalnızca iki merkezde gerçekleştirilmesi ile sınırlı hasta sayısı, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini zorlaştırmakta ve bulguların daha geniş bir popülasyona uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır. Bir diğer nokta ise HALP skorunun rutin kullanımı engelleyen ideal bir cut-off değerine sahip olmamasıdır.

SONUÇ

Bu çalışma, ileri evre KHDAK hastalarında nivolumab tedavisinin etkinliğini ve HALP skorunun prognostik değerini göstermiştir. Yüksek HALP skoru, daha uzun PSK ile ilişkilendirilmiştir. HALP skoru, immünoterapi yanıtını öngörmeye potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabilir, ancak bulguların doğrulanması için daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2024/74, tarih: 04.03.2024).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Dipnot

Konsept: İ.G., B.G., Dizayn: F.A., Veri Toplama veya İşleme: F.A., B.G., İ.B., A.F.A., T.İ.A., Analiz veya Yorumlama: B.H., B.E., S.T., Literatür Arama: F.A., B.G., D.D., G.B.K., Yazan: F.A., İ.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019;5:1749-68.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
3. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okolów M, Dziegiel P. Current landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13:4705.
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095-103.
5. Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui MK, Gupta P, Barker C, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer.* 2017;112:200-15.
6. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54.
7. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskeya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123-35.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
9. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348:124-8.
10. Chaudhary MA, Lubinga SJ, Smare C, Hertel N, Penrod JR. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with NSCLC in the United States. *Am J Manag Care.* 2021;27:e254-60.
11. Voong KR, Feliciano J, Becker D, Levy B. Beyond PD-L1 testing-emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2017;5:376.
12. Bravaccini S, Bronte G, Ulivi P. TMB in NSCLC: a broken dream? *Int J Mol Sci.* 2021;22:6536.
13. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, Bullman S, Bhutkar A, Hu B, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells. *Cell.* 2019;176:998-1013.
14. Rajasegaran T, How CW, Saud A, Ali A, Lim JCW. Targeting inflammation in non-small cell lung cancer through drug repurposing. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:451.
15. Yılmaz U, Ozdemir O, Batum O, Ermin S. The prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Indian J Cancer.* 2018;55:276-81.
16. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1204-12.

17. Xu W, Liu X, Yan C, Abdurahmane G, Lazibiek J, Zhang Y, et al. The prognostic value and model construction of inflammatory markers for patients with non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2024;14:7568.
18. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget.* 2023;14:153-72.
19. Areses Manrique MC, Mosquera Martínez J, García González J, Afonso Afonso FJ, Lázaro Quintela M, Fernández Núñez N, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7:404-15.
20. Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listi A, Bazan V, Russo A. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: an indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *Int J Cancer.* 2018;142:1277-84.
21. Figueiredo A, Almeida MA, Almodovar MT, Alves P, Araújo A, Araújo D, et al. Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pulmonology.* 2020;26:10-7.
22. Schouten RD, Egberink L, Muller M, De Gooijer CJ, van Werkhoven E, van den Heuvel MM, et al. Nivolumab in pre-treated advanced non-small cell lung cancer: long term follow up data from the Dutch expanded access program and routine clinical care. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9:1736-48.
23. Tan CS, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ. The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort study. *Support Care Cancer.* 2015;23:385-91.
24. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology.* 2005;68 Suppl 1:3-11.
25. Zhang CL, Gao MQ, Jiang XC, Pan X, Zhang XY, Li Y, et al. Research progress and value of albumin-related inflammatory markers in the prognosis of non-small cell lung cancer: a review of clinical evidence. *Ann Med.* 2023;55:1294-307.
26. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:123-34.
27. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114:449-58.
28. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget.* 2015;6:41370-82.
29. Jiang H, Li H, Li A, Tang E, Xu D, Chen Y, et al. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7:72076-83.
30. Xu H, Zheng X, Ai J, Yang L. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis of 13,110 patients. *Int Immunopharmacol.* 2023;114:109496.
31. Zhao B, Guo H, Wu W, Duan G. Hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score can predict the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Asian J Surg.* 2023;46:4891-2.
32. Wei S, Shao J, Wang J, Wang G. The preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score is a prognostic factor for non-small cell lung cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Ann Transl Med.* 2022;10:457.
33. Gao S, Huang Q, Wei S, Lv Y, Xie Y, Hao Y. Prognostic nomogram based on pre-treatment HALP score for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clinics (Sao Paulo).* 2024;79:100371.



Kannabidiolün Lipopolisakkarit ile İndüklenen Gebelik Enflamasyon Modelindeki Sıçan Maternal ve Fetal Beyin Dokuları Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi

Investigation of the Protective Effects of Cannabidiol on Rat Maternal and Fetal Brain Tissues in Lipopolysaccharide-induced Pregnancy Inflammation Model

✉ Deniz ÇATAKLI¹, ✉ Yalçın ERZURUMLU², ✉ Onur ERTUNÇ³, ✉ Serdar SEZER¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Öz

Amaç: Preterm eylem (PE), dünya genelinde en yaygın yeni doğan ölüm nedenlerinden biridir ve gebelikte gelişen enflamasyonun, PE'in altında yatan sebeplerden biri olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma kapsamında, *Cannabis sativa* L. bitkisinden izole edilen Kannabidiol (CBD)'ün gebelikte lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen sistemik enflamasyon modelinde, enflamasyon ve oksidatif stres aracılı koruyucu etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yetişkin Wistar albino gebe sıçanlar (n=30) rastgele 5 gruba ayrıldı; 1) Kontrol, 2) LPS, 3) LPS + CBD 5 mg/kg, 4) LPS + CBD 10 mg/kg ve 5) LPS + CBD 30 mg/kg. Deney protokolüne göre; gebeliğin 15, 16 ve 17. günlerinde, üç tedavi grubuna 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında intraperitoneal (i.p.) CBD enjeksiyonları gerçekleştirildi. Son CBD enjeksiyonunu takiben 1 mg/kg LPS (i.p.) enjeksiyonu gerçekleştirildi. LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra fetal ve maternal beyin dokuları alındı. Alınan dokularda, CBD'nin enflamasyon ve oksidatif stres aracılı mekanizma üzerindeki etkisini anlamak amacıyla, hematoksilen-eozin boyama, immünohistokimyasal analiz, ELISA ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak enflamatuvar belirteçler; interlökin 1β (IL-1β), hipoksi ile indüklenen faktor-1α (HIF-1α), immün hücre aktivasyonun göstergesi olan CD45 ve oksidatif stres parametreleri; total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: CBD uygulaması maternal beyin dokusunda LPS'ye bağlı olarak artan IL-1β düzeylerini ve CD45 ifade düzeylerini azaltmıştır. Ayrıca, CBD tedavisi; maternal ve fetal beyin dokularında TAS düzeylerini artırmıştır, TOS ve OSİ değerlerini azaltmıştır. CBD tedavisi oksidatif stres parametreleriyle paralel şekilde, maternal ve beyin dokularında HIF-1α ifade düzeylerini azaltmıştır.

Sonuç: CBD'nin LPS ile indüklenen gebelikte enflamasyon modelinde, enflamasyona bağlı olarak maternal ve fetal beyinde gelişen oksidatif stres üzerinde koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar, CBD'nin PE ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kannabidiol, enflamasyon, oksidatif stres, gebelik, preterm eylem

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yalçın ERZURUMLU, Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

E-posta: yalcin.erzurumlu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6835-4436

Geliş Tarihi/Received: 21.04.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Çatakli D, Erzurumlu Y, Ertunç O, Sezer S. Investigation of the protective effects of cannabidiol on rat maternal and fetal brain tissues in lipopolysaccharide-induced pregnancy inflammation model. Nam Kem Med J. 2025;13(1):13-23



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

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

ABSTRACT

Aim: Preterm labor (PE) is one of the most common causes of neonatal death world-wide and inflammation during pregnancy is thought to be one of the underlying causes of PE. In this study, inflammation and oxidative stress-mediated protective effects of Cannabidiol (CBD) isolated from *Cannabis sativa* L. were investigated in a lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammation model in pregnancy.

Materials and Methods: Adult Wistar albino pregnant rats (n=30) were randomly divided into 5 groups; 1) Control, 2) LPS, 3) LPS + CBD 5 mg/kg, 4) LPS + CBD 10 mg/kg and 5) LPS + CBD 30 mg/kg. On days 15, 16 and 17 of gestation, intraperitoneal (i.p.) CBD injections at doses of 5 mg/kg, 10 mg/kg and 30 mg/kg were performed in the three treatment groups. Following the last CBD injection, 1 mg/kg LPS (i.p.) injection was performed. Fetal and maternal brain tissues were collected 6 hours after LPS injection. To understand the effect of CBD on inflammation and oxidative stress-mediated mechanisms in collected tissues, hematoxylin-eosin staining, immunohistochemical analysis, ELISA and biochemical methods were used to evaluate the levels of inflammatory markers interleukin 1 β (IL-1 β), hypoxia-induced factor-1 α (HIF-1 α), immün cell activation marker CD45 and oxidative stress parameters; total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI).

Results: CBD administration decreased increased IL-1 β levels and CD45 expression levels in maternal brain tissue due to LPS-mediated inflammation. Furthermore, CBD treatment increased TAS levels and decreased TOS and OSI values in maternal and fetal brain tissues. In parallel with oxidative stress parameters, CBD treatment decreased HIF-1 α expression levels in maternal and brain tissues.

Conclusion: CBD may have a protective effect on oxidative stress in the maternal and fetal brain due to inflammation in the LPS-induced pregnancy inflammation model. These results suggest that CBD may be a potential agent in the prevention and treatment of PE and related complications.

Keywords: Cannabidiol, inflammation, oxidative stress, pregnancy, preterm labor

GİRİŞ

Preterm eylem (PE), gebeliğin 37. haftası öncesinde gerçekleşen doğum olarak tanımlanmakta olup, dünya çapında gebeliklerin %10'undan fazlasını etkilediği bilinmektedir¹. Bununla PE, yenidoğan ölüm nedenlerinden biridir. Hayatta kalan bebeklerin ise daha sonraki yaşamlarında enfeksiyon, nörogelişimsel ve kardiyometabolik bozukluklar için yüksek bir risk oluşturabilmektedir²⁻⁴. İkiz gebelikler, koryoamniyonit, genetik faktörler, annede var olan hastalıklar, önceden gerçekleşen PE gibi çeşitli faktörler erken doğum için bilinen risk faktörleridir⁵⁻⁷. Ayrıca, artan kanıtlar enflamasyonun ve oksidatif stresin de erken doğumda önemli rolü olduğunu göstermektedir^{8,9}.

Gebelik döneminde meydana gelen enflamasyon sürecini aydınlatmak için, enflamasyon sürecinde ortaya çıkan ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilen fetö-maternal bağışıklık toleransında gerçekleşen bozulmanın anlaşılması gerektiği düşünülmektedir^{10,11}. Obezite, gestasyonel diyabet, preeklampsi, sigara kullanımı, çevresel kirliliğe maruziyet, düşük sosyo-ekonomik durum, depresyon, stres, otoimmün hastalıklar, astım ve enfeksiyon da dahil olmak üzere enflamatuvar sürece sahip birçok faktörün maternal bağışıklık aktivasyonuna katkıda bulunduğu saptanmıştır¹². PE için temel risk faktörleri günümüzde halen belirsizdir, ancak artan kanıtlar düzensiz enflamatuvar yanıt ve oksidatif stresin de PE'de merkezi rolü olduğunu desteklemektedir⁹. Enflamasyon ve oksidatif stresin düzenlemesi sağlıklı bir gebelik için önemli bir bileşendir. Maternal enflamasyon sırasında meydana gelen değişiklikler hem anne hem de fetüs sağlığının korunmasına yardımcı olmaktadır¹³. Sağlıklı gebelik, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretiminin meydana geldiği, oksidatif stresin karakterize ettiği, serbest anti-oksidanların plazma seviyelerinin azaldığı ve pürin

katabolizmasının arttığı bir oksidan dönem olarak karakterize edilir¹⁴. PE'de dahil olmak üzere birçok gebelikte ilgili bozuklukta gözlenen bu oksidan özellikler daha da kötüleşebilmektedir. PE'de meydana gelen oksidatif stres, enflamatuvar yanıt olarak TNF- α ve interlökin (IL)-6 gibi sitokinlerin üretiminde artışa, IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokin üretiminde azalmaya neden olarak hücre hasarına yol açabilmektedir^{15,16}.

Oksidatif stres, ROS veya reaktif nitrojen türlerinin üretimi ile savunma amaçlı anti-oksidanların koruyucu kapasitesi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Reaktif türlerin ve hücrelerdeki oksidatif hasarın kontrolünden sorumlu anti-oksidan sistem aracılığıyla ya da enzimatik veya enzimatik olmayan endojen mekanizmalar yoluyla üretilmektedir¹⁷. Oksidatif stres, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren gelişmektedir. Gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek lipid peroksidasyonu gözlenmektedir¹⁸. Serbest reaktif radikallerinin aşırı üretiminin hücre yapısında hasara ve sonuç olarak ilk trimesterde abortus, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği dahil olmak üzere gebelik bozuklukları riskini arttırdığı bilinmektedir¹⁹⁻²¹.

Gebelikte maternal ve fetal pro-enflamatuvar yanıtların azaltılmasının fetüsün enflamasyondan korunmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda PE ve buna bağlı olarak gelişebilecek serebral palsi, otizm spektrum bozukluğu gibi nörogelişimsel bozuklukları önlemek amacıyla magnezyum sülfat, folik asit, melatonin ve N-asetil sistein gibi ajanların nöroprotektif etkisi olabileceği gösterilmiştir²²⁻²⁵. Ancak, mevcut ajanların fetal beyin üzerindeki olası nöroprotektif etkileri ve kullanımlarının güvenliği hakkında tartışmalar devam etmektedir. Bu nedenle özellikle günümüzde doğal kaynaklardan izole edilen ve geliştirilen güvenilir moleküllere olan ihtiyaç devam etmektedir.

Cannabis sativa L. bitkisindeki birincil öforik olmayan bileşenlerden biri olan kannabidiol (CBD), Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromlu hastalarda terapötik olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, CBD ve Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) gibi kannabinoid moleküllerin anti-enflamatuvar, anti-oksidan ve nöroprotektif özelliklerine dikkat çekmiştir^{26,27}. Oksidatif stres ve enflamasyon sürecinin birbirleriyle bağlantılı olduğunun düşünüldüğü PE patogenezinde, hastalığa bağlı çeşitli mekanizmalar varsayılmasına rağmen, mevcut tedavilerin term eyleme bağlı sonuçları hafiflettiği fakat ilerlemesini önlemek için yeterli olmadığı bilinmektedir.

Paylaşılan tüm bu bilgilerden yola çıkarak bu araştırma çalışmasında anti-oksidan ve anti-enflamatuvar etkileri olduğu kanıtlanan CBD'nin gebe siçanlarda lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen enflamasyon modelinde fetal ve maternal beyinde gelişen enflamasyonun neden olduğu oksidatif stres süreci üzerindeki olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kimyasallar

CBD, Süleyman Demirel Üniversitesi-Doğal Ürünler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. CBD'nin kaynağı *Cannabis sativa* L. ekstresidir. CBD içeriği >99.9 ve THC içeriği <0,01 olup, kalıntı alkol ve ağır metal limitleri USP ve AB farmakopelerine uygundur. CBD %100 etanol (Merck Chemicals, $\geq$ %99,9) içinde çözülmüştür. *Escherichia coli* O:127:B8 (#L3129) kaynaklı LPS Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. Fare monoklonal anti-CD45 (#M0701) Dako'dan ve fare poliklonal anti- hipoksi ile indüklenen faktor-1 α (HIF-1 α) (#MC0224) Medaysis'ten satın alınmıştır.

Deney Protokolü

Bu çalışmadaki tüm hayvan bakımı ve deneysel prosedürler, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin hayvan araştırmaları yönergelerine uygun olarak yürütülmüş ve Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Komitesi tarafından onaylanmıştır (karar no: 209, tarih: 21.09.2023). Otuz adet 250-300 gr ağırlığındaki dişi Wistar albino siçanları her kafeste iki erkek ve 1 dişi olacak şekilde 22-24 °C sıcaklık ve %55-60 nem ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ortam koşullarında Euro type-IV kafeslerde barındırıldı. Çiftleşmeyi doğrulamak için 12 saat sonra dişi siçanlardan vajinal sürüntü alındı ve sperm varlığı tespit edilen dişi siçanlar için gebeliğin sıfıncı günü olarak kabul edildi. Gebeliği doğrulanmış olan siçanlar rastgele 5 gruba ayrıldı.

Gruplar

Toplam 30 gebe siçan, 1) Kontrol, 2) LPS, 3) LPS + CBD 5 mg/kg, 4) LPS + CBD 10mg/kg, 5) LPS + CBD 30 mg/kg olacak şekilde 5 gruba (grup başına n=6) ayrıldı. Gebeliğin 15, 16 ve 17. günlerinde, üç tedavi grubuna 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında intraperitoneal (i.p.) CBD enjeksiyonları gerçekleştirildi. 17. gün son CBD enjeksiyonundan sonra 1 mg/kg dozunda 0.5 mL hacminde LPS (i.p.) ile sistemik enflamasyon modeli oluşturuldu. LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra ketamin (90 mg/kg)/ksilazin (8-10 mg/kg) ile abdominal insizyonu takiben histerotomi ile maternal ve fetal beyin dokuları alındı. LPS (#L2630) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

Hematoksilen-Eozin (H&E) Uygulama

Formalinle fikse edilmiş parafin bloklardan 4-5 μ m'lik kesitler alındı ve H&E boyalı slaytlar gross morfolojiyi görselleştirmek için incelendi.

İmmünohistokimyasal Uygulama

Fetal beyin ve maternal beyin dokularına ait bloklara klinik olarak onaylanmış CD45 (Dako, #M0701) ve HIF-1 α (Medaysis, #MC0224) antikorları uygulandı. Antikor dilüsyonları, üretici firmanın talimatlarına göre hazırlandı. Dako Omnis tam otomatize numune hazırlama ve boyama sistemi kullanıldı. Doku örnekleri formalinle fikse edilmiş parafine gömülü bloklardan kesildi ve pozitif kontrol olarak insan tonsil dokusundan 4 μ m kalınlığında kesitler alındı. Antijen geri kazanımı için dokular Envision-FLEX (Carpinteria, CA, ABD), yüksek pH solüsyonu ile 97 °C'de 30 dakika inkübe edildi ve ardından yıkama tamponu ile iki dakika durulandı. Antijen geri kazanım adımından sonra, 30 dakika süre ile CD45 ve HIF-1 α primer antikor inkübasyonu gerçekleştirildi. Ardından lamlar yıkama tamponuyla 2 dakika boyunca durulandı. Ardından, Envision-FLEX peroksidaz bloke edici solüsyon 3 dakika boyunca uygulandı ve durulama işlemi gerçekleştirildi. Yirmi dakikalık Envision-FLEX/HRP inkübasyon adımından önce, lamlar sekonder antikor ile inkübe edildi. Ardından yıkama adımları uygulandı. Envision substrat çalışma solüsyonu kromojen olarak 5 dakika inkübe edildi ve yıkandı. Son olarak, zıt boyama için 3 dakika boyunca hematoksilen uygulandı.

Histopatolojik Değerlendirme

H&E kesitlerde doku morfolojisi ve hücreler immünohistokimyasal yöntem ile karşılaştırılarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal incelemede semikuantitatif skorlama yapılmıştır. CD45 ile 200X büyütmede boyanan hücreler negatif (skor: 0), 5-25 hücre (skor: 1), 26-50 hücre (skor: 2) ve >50 (skor: 3) olarak kabul edildi. HIF-1 α için dokuda ve hücrelerde oransal olarak; negatif boyanma

0, >0% ve ≤0%25 doku ekspresyonu zayıf (skor: 1), >25 ve ≤0%50 doku ekspresyonu orta (skor: 2), >0%50 doku ekspresyonu yüksek (skor: 3) olarak kabul edildi^{28,29}.

Total Oksidan Düzeylerinin (TOS) Belirlenmesi

Serum TOS ölçümü, Erel³⁰ tarafından geliştirilen otomatik ölçüm yöntemi olan Rel Assay (Rel Assay Diagnostics kit, Mega Tip, Gaziantep, Türkiye) kiti kullanılarak üretici firmanın önermiş olduğu protokol adımları takip edilerek belirlendi. Numunede bulunan oksidanlar demir iyonu o-dianisidin kompleksini Fe⁺³'e oksitlemektedir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bulunan gliserol molekülleri tarafından güçlendirilir. Fe⁺³ iyonu, asidik ortamda ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu numunede bulunan oksidan moleküllerinin miktarıyla ilişkilendirilmektedir. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda, 45 µL örnek veya standart veya H₂O 96 kuyucuklu plakalara eklendi. Daha sonra, tampon solüsyonu ve sülfürik asit (H₂SO₄) içeren 300 µL reaktif 1 solüsyonu kuyucuklara eklendi ve 30 saniye inkübasyonun ardından 530 nm'de spektrofotometrede ilk absorbans değeri ölçüldü. Bu basamağı takiben, 15 µL substrat solüsyonu, H₂SO₄, ferröz iyon ve o-dianisidin'den oluşan reaktif 2 solüsyonu eklendi. 37 °C'de 5 dakika inkübasyonun ardından ikinci absorbans değeri 530 nm'de spektrofotometrede ölçüldü. Hidrojen peroksit (H₂O₂) kalibrasyon için kullanıldı ve sonuçlar litre başına mikromolar H₂O₂ eşdeğerleri (µmol H₂O₂ eq/L) cinsinden ifade edildi³¹. Sonuçlar kat değişimi ve ± standart sapma (SS) olarak grafikte sunuldu.

Total Antioksidan Düzeylerinin (TAS) Belirlenmesi

Serum TAS ölçümü, Erel³² tarafından geliştirilen otomatik ölçüm yöntemi olan Rel Assay (Rel Assay Diagnostics kit, Mega Tip, Gaziantep, Türkiye) kiti kullanılarak üretici firmanın önermiş olduğu protokol adımları takip edilerek belirlendi. İlk olarak 96 kuyucuklu plakalara 18 µL örnek veya standart veya H₂O eklendi. Ardından 300 µL tampon solüsyonu ve asetat tamponundan oluşan reaktif 1 eklendi ve 30 saniye sonra ilk absorbans 660 nm'de spektrofotometrede ölçüldü. Ölçüm sonrası her bir kuyucuğa 45 µL prokromojen ve ABTS içeren reaktif 2 eklendi ve 37 °C'de 5 dakika inkübasyonun ardından ikinci absorbans değeri 660 nm'de spektrofotometrede ölçüldü. Bu yöntem doğrultusunda, üretilen hidroksil radikali tarafından başlatılan güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı numune içerisindeki antioksidan miktarı saptandı. Sonuçlar litre başına Trolox eşdeğerlerinin milimolü (eq/L) olarak ifade edildi³¹. Sonuçlar kat değişimi ve ± SS olarak grafikte sunuldu.

Oksidatif Stres İndeksi'nin (OSİ) Hesaplanması

OSİ oranı, TOS'un TAS seviyesine oranı olarak hesaplandı ve yüzde olarak ifade edildi. Bu hesaplama için TAS birimleri mmol/L olarak değerlendirmeye alındı ve OSİ değeri [TOS

(µM H₂O₂ eq/L)/TAS(mmol Trolox eq/L)×100] formülüne göre hesaplandı^{30,31}. Sonuçlar kat değişimi ve ±SS olarak grafikte sunuldu.

İnterlökin-1beta (IL-1β) Düzeylerinin ELISA ile Belirlenmesi

Sakrifikasyonun ardından sıçanlardan alınan fetal ve maternal beyin dokuları 50-100 mg aralığında olacak şekilde porsiyonlandı. 1:10 oranında 1xPBS eklenerek sonikasyon işlemi ile homojenize edildi. Maternal ve fetal beyin dokularında IL-1β miktar tayinini gerçekleştirmek amacıyla ticari olarak temin edilen ELISA kiti (Cloud Clone Corp, USCN, #L211201990) kullanıldı. Üretici firmanın talimatlarını takiben, 1xPBS ile 1:9 oranında homojenize edilen 100 µL doku örneği veya standartlar anti-IL-1β antikoru ile kaplanmış 96 kuyucuklu plakalara eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından kuyucuklara sırasıyla substrat çözeltisi ve reaksiyonu sonlandıran çözelti eklendi. Takiben optik absorbans 450 nm'de spektrofotometrede (BioTek, Epoch2) ölçüldü. Doku örneklerindeki IL-1β seviyeleri, standartların optik dansite değerleri kullanılarak oluşturulan grafik üzerindeki doğru denklemi kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler GraphPad Prism 8.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Tek yönlü ANOVA varyans analizi ve Tukey's post-hoc t-testi kontrol ve deney grupları arasında farklılıkların istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için kullanıldı. Farklılıklar p<0,05 için anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Fetal Beyin Dokularında Oksidatif Stres Parametrelerinin İncelenmesi

Gebelikte LPS ile indüklenen enflamasyon modelinde, enflamasyon-aracılı gelişen oksidatif stres düzeylerini değerlendirmek amacıyla fetal beyin dokularında TAS, TOS ve OSİ düzeylerindeki değişimler değerlendirilmiştir. Sonuçlarımıza göre fetal beyin dokularında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LPS grubunda TAS düzeylerinde azalma olduğu belirlendi (Şekil 1A). Ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. LPS grubuna kıyasla LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg gruplarında TAS düzeylerinde artış olduğu gözlenmesine karşın bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 1A). LPS grubuna kıyasla LPS + CBD 30 mg/kg grubu karşılaştırıldığında TAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu belirlendi (p<0,05) (Şekil 1A).

LPS uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla TOS düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu belirlendi (p<0,05) (Şekil 1B). LPS grubu ile LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg grupları karşılaştırıldığında LPS + CBD 10

mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarındaki TOS düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği belirlendi (Şekil 1B).

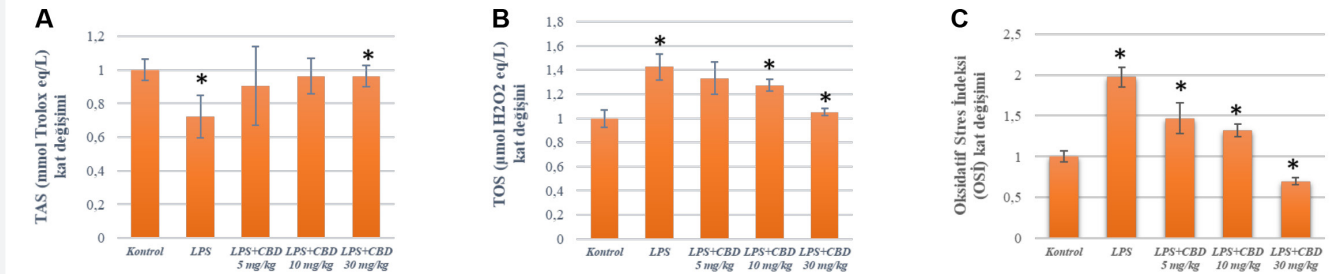
OSİ değerleri açısından incelendiğinde LPS uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla OSİ düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu belirlendi (Şekil 1C). LPS grubu ile LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg grupları karşılaştırıldığında OSİ düzeylerinin CBD'nin artan dozu ile ters orantılı olarak istatistiksel olarak azaldığı belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 1C). Sonuçlarımız CBD tedavisinin gebelikte LPS ile indüklenen sistemik enflamasyon modelinde fetal beyin dokularındaki oksidatif stres parametrelerini azalttığını gösterdi (Şekil 1A-C).

Maternal Beyin Dokularında Oksidatif Stres Parametrelerinin İncelenmesi

Enflamasyon modelinin maternal beyin dokularında oksidatif stres parametrelerini değerlendirmek amacıyla TAS, TOS ve OSİ düzeylerindeki değişimler değerlendirilmiştir. Fetal beyin

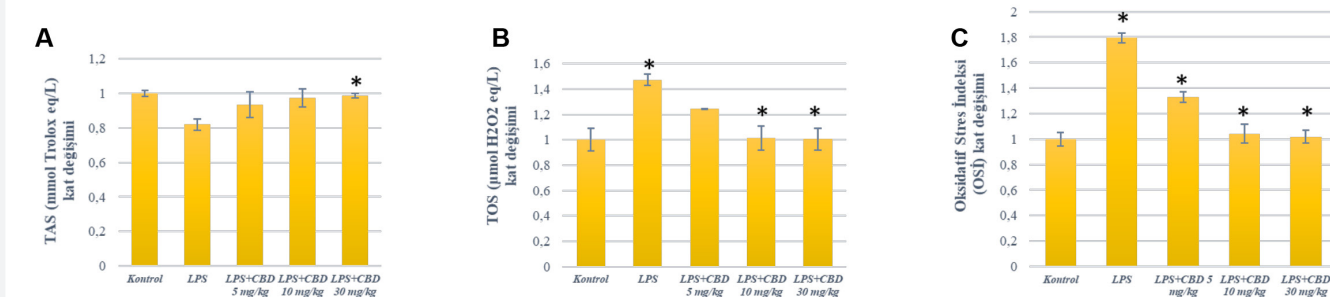
dokularıyla paralel şekilde maternal beyin dokularında, kontrol grubuna kıyasla LPS grubunda TAS düzeylerinde azalma olduğu belirlendi (Şekil 2A). Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg gruplarında TAS düzeylerinde, LPS grubuna kıyasla artış olduğu gözlenmesine karşın bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 2A). LPS + CBD 30 mg/kg grubunda LPS grubuna kıyasla TAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 2A).

TOS düzeylerinde LPS uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 2B). LPS + CBD 5 mg/kg grubunda LPS grubu ile karşılaştırıldığında TOS düzeylerinde azalma olduğu, ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. LPS grubuna kıyasla, LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarına ait TOS düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 2B).



Şekil 1. Fetal beyin dokularına ait (A) TAS, (B) TOS ve (C) OSİ değerleri. Tek yön ANOVA ve Tukey's çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir

***p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. TAS: Total antioksidan düzeyleri, TOS: Total oksidan düzeyleri, OSİ: Oksidatif stres indeksi, LPS: Lipopolisakkarit, CBD: Kannabidiol, H₂O₂: Hidrojen peroksit*



Şekil 2. Maternal beyin dokularına ait (A) TAS, (b) TOS ve (C) OSİ değerleri. Tek yön ANOVA ve Tukey's çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir

***p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. TAS: Total antioksidan düzeyleri, TOS: Total oksidan düzeyleri, OSİ: Oksidatif stres indeksi, LPS: Lipopolisakkarit, CBD: Kannabidiol, H₂O₂: Hidrojen peroksit*

OSİ değerlerinde ise LPS uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla OSİ düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi (Şekil 2C). LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarına ait OSİ değerlerinde LPS grubuna kıyasla CBD'nin artan dozu ile ters orantılı şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 2C). Elde edilen sonuçlar, CBD uygulamasının LPS ile indüklenen sistemik enflamasyon modelinde fetal beyin ile paralel şekilde maternal beyin dokularında da oksidatif stres parametrelerini azalttığını gösterdi (Şekil 2A-C).

IL-1 β Düzeylerinin ELISA ile Belirlenmesi

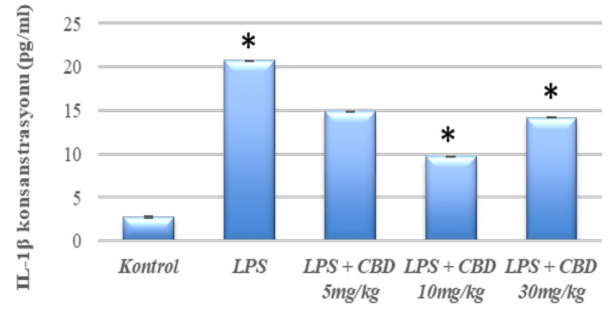
CBD'nin, LPS ile oluşturulan sistemik enflamasyon modelinin maternal beyin dokusu üzerindeki etkisini anlamak amacıyla enflamatuvar süreçlerde arttığı bilinen IL-1 β düzeylerindeki değişimler ELISA ile incelendi. Maternal beyin dokularında LPS uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla IL-1 β düzeylerinde istatistiksel olarak artış olduğu belirlendi. CBD 10 mg/kg ve CBD 30 mg/kg gruplarındaki IL-1 β düzeylerinin LPS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düştüğü belirlendi (Şekil 3).

Maternal Beyin ve Fetal Beyin Dokularında Histopatolojik Bulgular

LPS-aracılı gebelikte enflamasyon modelinde enflamasyonun maternal ve fetal doku düzeyinde etkisini incelemek amacıyla, H&E boyama gerçekleştirildi. LPS grubuna ait maternal beyin

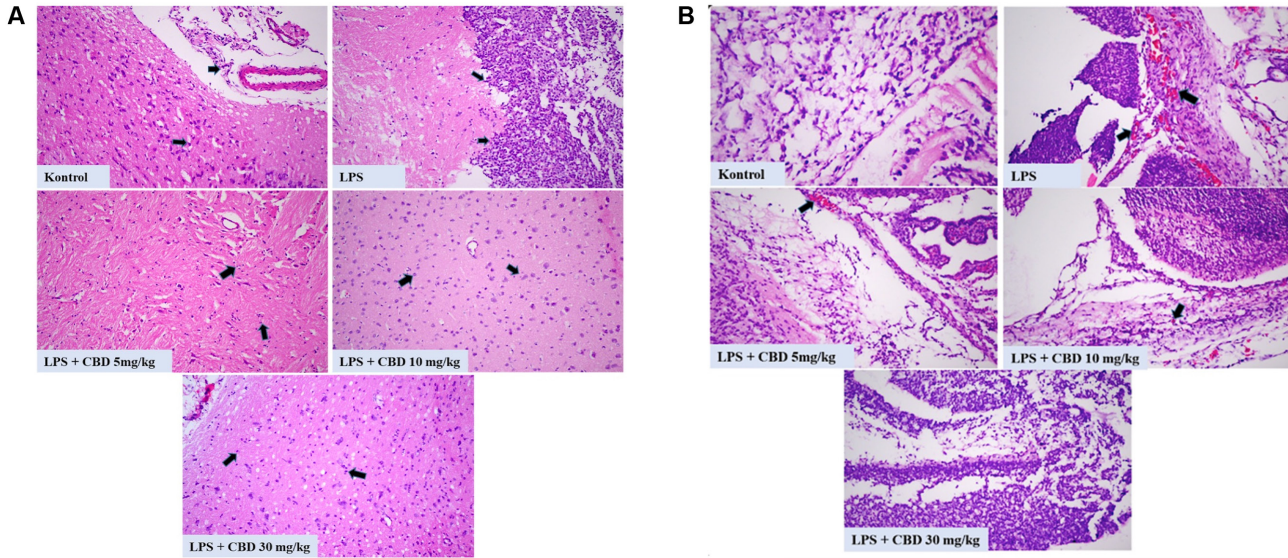
dokularında kontrol grubuna kıyasla yoğun miktarda lenfosit varlığı gözlemlendi. LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında LPS grubuna kıyasla artan dozla ters düzeyde lenfosit düzeylerinde azalma olduğu ve kontrol grubuyla benzer düzeyde lenfosit varlığı izlendi (Şekil 4A).

Fetal beyin dokularına ait örneklerde, LPS grubunda kontrol grubuna kıyasla yoğun miktarda konjesyon gözlemlendi. LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg



Şekil 3. Maternal beyin dokularında IL-1 β konsantrasyonlarının ELISA yöntemi ile değerlendirilmesi. Tek yön ANOVA ve Tukey's çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. LPS: Lipopolisakkarit, CBD: Kannabidiol, IL-1 β : İnterlökin-1beta



Şekil 4. A) Maternal beyin dokularına ait Kontrol, LPS, LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg, LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında Hemotoksilen-Eozin boyama ile lenfositler, mikrogial hücreler ve glial hücreler oklarla gösterilmiştir. B) Fetal beyin dokuların ait Kontrol, LPS, LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg, LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında Hemotoksilen-Eozin boyama ile konjesyonun gözlemlendiği, glial hücreler ve meningeal alanlar oklarla gösterilmiştir (H&E, 200X)

LPS: Lipopolisakkarit, CBD: Kannabidiol, H&E: Hemotoksilen-eozin

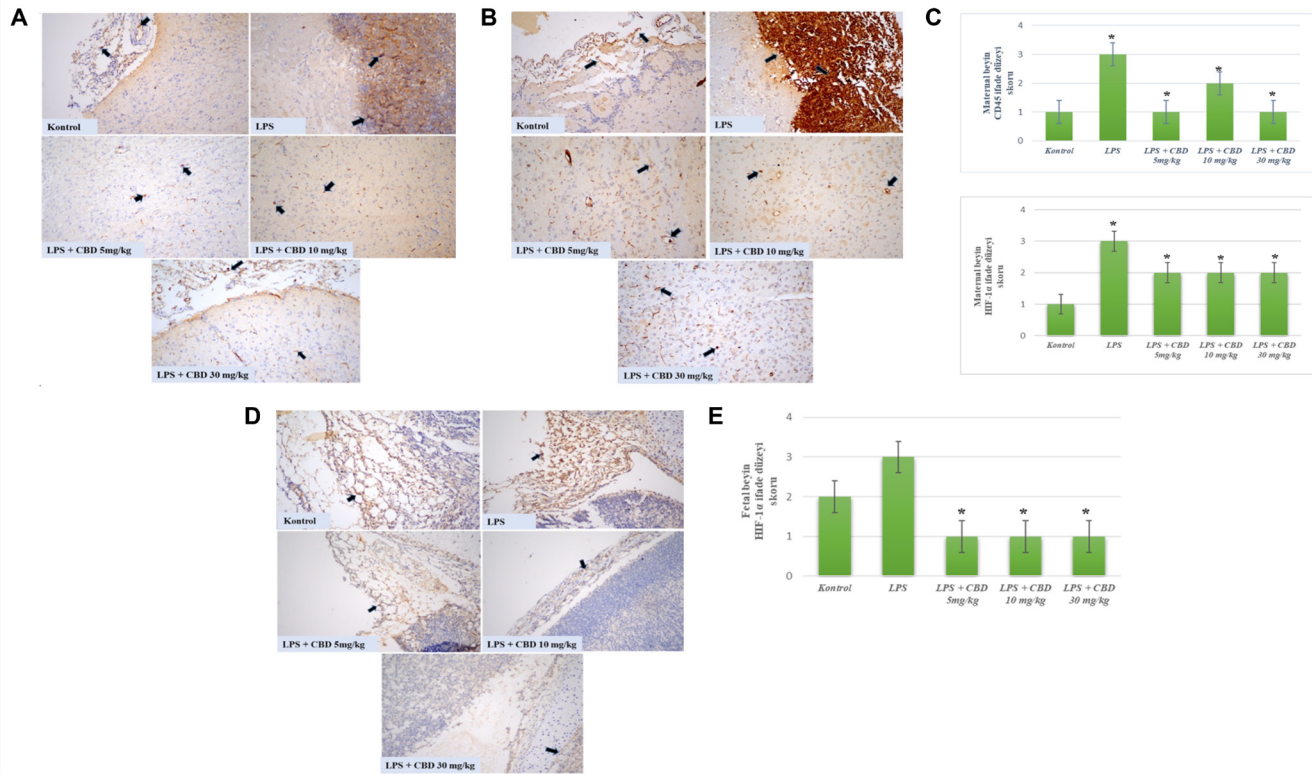
kg gruplarında ise artan dozla ters orantılı şekilde konjesyon bulgularında azalma olduğu belirlendi (Şekil 4B).

Maternal Beyin Dokularında CD45 ve HIF-1 α Düzeylerinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Belirlenmesi

Maternal beyin dokularında enflamasyon aracılı oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla CD45 ve HIF-1 α düzeyleri immünohistokimyasal yöntemle gerçekleştirildi. LPS grubunda kontrol grubuna kıyasla CD45 düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5A). Bu bulgular, mikroglial hücre ve lenfosit varlığının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde LPS grubunda daha yoğun olduğunu göstermektedir (Şekil 5A). LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında ise LPS grubuna kıyasla CD45 düzeylerinde doz bağımlı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu gözlemlenmiştir (Şekil

5A, 5C). Bu sonuçlar, CBD tedavisinin artan dozla ters orantılı olacak şekilde maternal beyin dokularında mikroglial hücre ve lenfosit varlığını LPS grubuna göre azalttığını göstermektedir (Şekil 5A, 5C).

Hipoksiye yanıtla ilişkili gen ifadesinin önemli düzenleyicisi olan HIF-1 α 'nın enflamasyonda da rol oynadığı bilinmektedir³³. LPS ile indüklenen gebelikte enflamasyon modelinde maternal beyin dokularında HIF-1 α düzeyleri immünohistokimyasal yöntemle incelendi. Kontrol grubunda da bir miktar mikroglial hücreler, lenfositler ve dokuda (damar endotelinde belirgin) HIF-1 α düzeylerinde artış olmasına karşın, LPS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede mikroglial hücreler, lenfosit ve dokuda HIF-1 α düzeylerinde artış gözlemlendi (Şekil 5B). LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında ise LPS + CBD



Şekil 5. Maternal beyin dokularında Kontrol, LPS, LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg, LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında A) İmmünohistokimyasal yöntem ile lenfosit ve mikroglial hücrelerde CD45 düzeyleri oklarla gösterilmiştir. B) İmmünohistokimyasal yöntem ile lenfosit, mikroglial hücrelerde ve dokuda HIF-1 α ifade düzeyleri oklarla gösterilmiştir (İHK, 200X). C) Maternal beyin CD45 ve HIF-1 α ifade düzeylerine ait skorların istatistiksel olarak değerlendirilmesi. Tek yön ANOVA ve Tukey's çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir

*** $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. D) Fetal beyin dokularında Kontrol, LPS, LPS + CBD 5 mg/kg, LPS + CBD 10 mg/kg, LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında meninkslerde ve glial dokularda HIF-1 α ifade düzeyleri belirlendi. HIF-1 α ifadesinin görüldüğü alanlar ok ile gösterilmiştir (İHK, 200X). E) Fetal beyin HIF-1 α ifade düzeylerine ait skorların istatistiksel olarak değerlendirilmesi. Tek yön ANOVA ve Tukey's çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir. *** $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. LPS: Lipopolisakkarit, CBD: Kannabidiol, HIF-1 α : Hipoksi ile indüklenen faktor-1 α

30 mg/kg grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmak üzere LPS grubuna kıyasla HIF-1 α düzeylerinde doz bağımlı azalma olduğu belirlenmiştir (Şekil 5B, 5C). Bu bulgular, LPS ile indüklenen enflamasyonla paralel şekilde oksidatif stresin de CBD tedavisiyle birlikte tersine çevrildiğini göstermiştir (Şekil 5B, 5C).

Fetal Beyin Dokularında HIF-1 α Düzeylerinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Belirlenmesi

Gebelikte oluşturulan enflamasyon modelinde gerçekleşen oksidatif stresin fetal beyin dokuları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla fetal beyin dokularında HIF-1 α düzeyleri immünohistokimyasal olarak incelendi. Kontrol grubunda meningeal ve glial dokularda az miktarda HIF-1 α düzeylerinde artış gözlemlenmesine karşın, LPS grubunda HIF-1 α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu belirlendi (Şekil 5D). LPS + CBD 5 mg/kg ve LPS + CBD 10 mg/kg ve LPS + CBD 30 mg/kg gruplarında ise doz bağımlı LPS grubuna kıyasla HIF-1 α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldiği belirlendi (Şekil 5D, 5E). Bu sonuçlar, maternal beyin dokularıyla paralel şekilde fetal beyin dokularında da oksidatif strese bağlı olarak HIF-1 α düzeylerinde artış olduğunu gösterdi (Şekil 5D, 5E).

TARTIŞMA

Kenevir bitkisi tıbbi etkileri nedeniyle uzun süredir birçok araştırmanın odağı olmuştur. Kenevirden elde edilen kannabinoidler fitokannabinoidler olarak adlandırılmaktadır. Bunlardan THC ve CBD üzerinde en çok çalışılan fitokannabinoidlerdir³⁴. Kenevirde doğal olarak bulunan bileşiklerden biri olan CBD, çeşitli rahatsızlıkların tedavisi için giderek daha popüler hale gelmiştir³⁵. THC'ye kıyasla psikoaktif etkilerinin bulunmaması ve düşük yan etki profili CBD'nin avantajları arasında yer almaktadır ve güvenilir bir terapötik ajan olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle CBD'nin, akut ve kronik ağrı, anksiyete, nöbet bozuklukları, osteoartrit, migren, uykusuzluk ve kanser gibi durumlarda kullanımı yaygınlaşmıştır³⁶. Bununla birlikte Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromu gibi durumlarda CBD içeren ticari preparatlar terapötik olarak kullanılmaktadır^{26,27}. Gebelik sırasında CBD kullanımının güvenilirliğine ilişkin kanıtlar yetersiz olmasına rağmen, CBD; gebe kadınlarda bulantı, uykusuzluk, anksiyete ve kronik ağrı gibi semptomlarda kullanılmaktadır³⁷. Biz de bu çalışma kapsamında, CBD'nin LPS ile indüklenen gebelikte sistemik enflamasyon modelinde fetal nöroenflamasyon aracılı oksidatif stres üzerindeki olası koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

PE, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin önde gelen nedenidir ve dünya genelindeki doğumların yaklaşık %11'ini oluşturmaktadır³⁸. Erken doğan bebekler, başta serebral palsi olmak üzere solunum ve gastrointestinal bozukluklar gibi bir dizi sağlık komplikasyonu

riski altındadır^{39,40}. PE'nin; enfeksiyon veya enflamasyon, uteroplasental iskemi veya kanama, stres ve immünolojik olarak aracılık edilen diğer süreçler dahil olmak üzere birden fazla mekanizma tarafından tetiklenebilen bir sendrom olduğu düşünülmektedir^{39,41}. PE'ye neden olan risk faktörlerinin çoğu sistemik enflamasyonun artmasına neden olduğundan, PE'nin altında yatan mekanizmalarda enfeksiyon ve enflamasyonun artan uyarımının birden fazla risk faktörü ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur⁴². Bununla birlikte, uterus enflamatuvar mediyatörlerin varlığı, özellikle fetal akciğerleri ve beyni etkileyen fetal hasar ile ilişkilendirilmiştir^{43,44}. Histopatoloji bulgularımız, LPS uygulamasıyla beraber maternal beyin dokularında yoğun miktarda lenfosit varlığında artış olduğunu göstermiştir (Şekil 4A). Fetal beyin dokularında da benzer şekilde enflamasyona bağlı olarak LPS grubunda yoğun miktarda konjesyon gözlemlenmesi enflamasyon sürecinin fetal ve maternal beyin dokularını olumsuz şekilde etkilediğini göstermektedir (Şekil 4B). CBD uygulamasıyla ise doz-bağımlı maternal beyin lenfosit düzeylerinde ve fetal beyin konjesyon bulgularında azalma olduğu belirlenmiştir (Şekil 4A, 4B).

IL-1 sitokinleri; IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra'nın immün sistemin düzenlenmesi ve enflamasyon gibi süreçlerde önemli rol oynadığı bilinmektedir⁴⁵. Onbir üyeden oluşan IL-1 ailesinde yer alan IL-1 β , otoinflamatuvar hastalıklar olarak bilinen ve insidansları giderek artan sistemik ve lokal enflamatuvar durumlar için terapötik hedef olarak yer almıştır⁴⁶. Gebelikte sistemik enflamasyon modelinin maternal beyin dokusu üzerindeki etkisini anlamak amacıyla gerçekleştirdiğimiz serolojik ölçümlerimiz, LPS uygulamasıyla artan IL-1 β düzeylerinin CBD uygulamalarıyla doz bağımlı olarak azaldığını göstermiştir (Şekil 3).

CD45 tüm lökositlerde ifade edilen 180-220 kDa molekül ağırlığına sahip bir transmembran glikoproteini ve protein tirozin fosfatazdır. Ayrıca CD45'in hücre yüzey antijenlerinin yaklaşık %10'unu oluşturduğu bilinmektedir^{47,48}. CD45'in immün sistemin düzenlenmesinde görev aldığı dair kanıtlar giderek artmaktadır⁴⁹. Sistemik enflamasyon durumunda maternal enflamatuvar yanıtın maternal beyin üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdiğimiz immünohistokimyasal çalışmalar, LPS grubuna ait maternal beyin dokularına ait mikrogial hücre ve lenfositlerde CD45 düzeylerinde meydana gelen artışın, CBD uygulamasıyla doz-bağımlı şekilde tersine çevrildiğini göstermektedir (Şekil 5A, 5C).

Hipoksi, metabolik olarak aktif organlara ait hücrelerde oksijen eksikliği ve adenosin trifosfat üretiminde artışın olduğu bir durum olarak bilinmektedir. Hipoksi durumunda, biyolojik sistemin oksijen tüketimini karşılanamamaktadır⁵⁰ ve bu durum hücresel işlevleri bozarak normal homeostazın devamlılığını engelleyebilir^{50,51}. Oksijen eksikliği veya hipoksi, oksidatif strese ve HIF ve ROS oluşumuna neden olur. HIF, hücrenin hipoksiye

verdiği fizyolojik yanıtlarda rol oynayan transkripsiyon faktörüdür⁵² ve HIF aracılı sinyal mekanizmaları; hücre sağkalım, sinyalizasyon, migrasyon, anaerobik metabolizma ve vazodilatasyon gibi önemli süreçlerde rol oynamaktadır⁵³⁻⁵⁵. HIF, üç α alt birimden herhangi birinden ve bir β alt birimden oluşan heterodimerdir⁵⁶. HIF-1 α 'nın, oksijen homeostazının ana düzenleyicisi olduğu ve oksijen homeostazında rol oynayan genlerin transkripsiyonunu etkilediği bilinmektedir⁵⁷. Preklinik ve klinik çalışmalar, maternal oksidatif stres ve immün aktivasyonun fetal nörogelişimsel süreç üzerinde olumsuz etkisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, HIF-1'in beyin gelişimi, nörogenez ve nöroproteksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵⁸⁻⁶⁰. Nörodejeneratif hastalıklar ve travmatik beyin hasarı gibi patolojik durumlarda ise anormal HIF-1 aktivasyonu görülmüştür^{60,61}. Kletkiewicz ve ark.⁶² yapmış oldukları çalışmada CBD'nin antioksidan aktivitesi nedeniyle hipoksi kaynaklı oksidatif stresi azalttığını raporlamıştır.

Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada CBD'nin maternal ve fetal beyinde gerçekleşen enflamasyon kaynaklı oluşan oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla oksidatif stres parametreleri ve immünohistokimyasal yöntemle fetal ve maternal beyin HIF-1 α düzeyleri incelendi. Fetal beyin ve maternal beyin dokularında, CBD tedavisiyle birlikte LPS grubuna kıyasla TAS düzeylerinde doz bağımlı artış olduğu belirlendi (Şekil 1A, Şekil 2A), buna karşın TOS düzeylerinde ise LPS grubuna kıyasla CBD'nin artan dozlarıyla ters orantılı şekilde azalma meydana geldiği belirlendi (Şekil 1B, Şekil 2B). İmmünohistokimyasal değerlendirmeler sonucu, CBD'nin fetal ve maternal beyin dokularında doz bağımlı şekilde LPS grubuna kıyasla HIF-1 α düzeylerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Şekil 5B,D). Elden edilen sonuçlar, CBD'nin LPS ile indüklenen enflamasyon modelinde, enflamasyonla tetiklenen oksidatif stres parametrelerini fetal beyin ve maternal beyin dokularında tersine çevirdiğini göstermektedir. Ayrıca maternal dokularda, LPS grubunda arttığı gözlemlenen HIF-1 α düzeylerinin, CBD uygulamasına bağlı olarak azalması, CBD'nin nöroenflamasyona bağlı olarak gerçekleştiği düşünülen oksidatif stres üzerinde koruyucu etkisi olabileceğini düşündürdü.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel sınırlılığı, gebelikteki enflamasyonda CBD uygulamasının koruyucu rollerinin mekanizmasının daha kesin olarak anlaşılması için daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasıdır.

SONUÇ

Toplu olarak sonuçlarımız, Cannabis'in en önemli bileşenlerinden biri olan CBD'nin gebelikte sistemik enflamasyona bağlı olarak gelişen fetal ve maternal beyin oksidatif stres üzerinde koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmadaki tüm hayvan bakımı ve deneysel prosedürler, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin hayvan araştırmaları yönergelerine uygun olarak yürütülmüş ve Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Komitesi tarafından onaylanmıştır (karar no: 209, tarih: 21.09.2023).

Hasta Onayı: Hayvan deneyidir.

Teşekkür

Hatice Kübra Doğan'a deneysel prosedürdeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.Ç., Konsept: Y.E., Dizayn: Y.E., Veri Toplama veya İşleme: D.Ç., Y.E., O.E., S.S., Analiz veya Yorumlama: D.Ç., Y.E., O.E., S.S., Literatür Arama: D.Ç., Y.E., O.E., Yazan: D.Ç., Y.E.

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

Finansal Destek: Çalışmanın finansal desteği Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (TDK-2021-8396) tarafından sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):2.
2. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019;210:69-80.
3. Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, Cacciatore D, De Luca A, Cerulli A, et al. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst*. 2010;26:1139-91.
4. Goedicke-Fritz S, Härtel C, Krasteva-Christ G, Kopp MV, Meyer S, Zemlin M. Preterm birth affects the risk of developing immune-mediated diseases. *Front Immunol*. 2017;8:1266.
5. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2017;377:1156-67.
6. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017;41: 387-91.
7. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345:760-5.
8. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:317-26.
9. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. 2016;99:67-78.
10. Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:185-210.

11. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med.* 2013;19:548-56.
12. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25:1822-32.
13. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80-7.
14. Rogers MS, Wang CC, Tam WH, Li CY, Chu KO, Chu CY. Oxidative stress in midpregnancy as a predictor of gestational hypertension and pre-eclampsia. *BJOG.* 2006;113:1053-9.
15. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:372.
16. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2016;130:409-19.
17. Ďuračková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res.* 2010;59:459-69.
18. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhir S, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1195-9.
19. Jenkins C, Wilson R, Roberts J, Miller H, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal.* 2000;2:623-8.
20. D'Souza V, Rani A, Patil V, Pisal H, Randhir K, Mehendale S, et al. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38:225-32.
21. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009;587:3453-8.
22. Ozen M, Xie H, Shin N, Al Yousif G, Clemens J, McLane MW, et al. Magnesium sulfate inhibits inflammation through P2X7 receptors in human umbilical vein endothelial cells. *Pediatr Res.* 2020;87:463-71.
23. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014;20:293-307.
24. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36:78-86.
25. van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol.* 2018;80:73-84.
26. Downer EJ. Cannabinoids and innate immunity: taking a toll on neuroinflammation. *Scientific World Journal.* 2011;11:855-65.
27. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, De Filippis D, et al. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One.* 2011;6:e28668.
28. Meyerholz DK, Beck AP. Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research. *Lab Invest.* 2018;98:844-55.
29. Sivrice ME, Yasan H, Kumbul YÇ, Ertunç O, Sayin S. The importance of prostate-specific membrane antigen expression in salivary gland tumors. *Türk Arch Otorhinolaryngol.* 2022;60:206-11.
30. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
31. Koc S, Aksoy N, Bilinc H, Duygu F, Uysal İÖ, Ekinci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:1364-7.
32. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
33. Rahane D, Dhingra T, Chalavady G, Datta A, Ghosh B, Rana N, et al. Hypoxia and its effect on the cellular system. *Cell Biochem Funct.* 2024;42:e3940.
34. Wray L, Stott C, Jones N, Wright S. Cannabidiol does not convert to Δ 9-Tetrahydrocannabinol in an in vivo animal model. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:282-7.
35. Corroon J, Kight R. Regulatory status of cannabidiol in the united states: a perspective. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:190-4.
36. Corroon J, Phillips JA. A cross-sectional study of cannabidiol users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:152-61.
37. Sarrafpour S, Urits I, Powell J, Nguyen D, Callan J, Orhurhu V, et al. Considerations and implications of cannabidiol use during pregnancy. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24:38.
38. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:74-9.
39. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
40. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005;352:9-19.
41. Romero R, Mazon M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;734:414-29.
42. Goldenberg RL, Culhane JF. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:89-90.
43. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283:452-9.
44. Elovitz MA, Brown AG, Breen K, Anton L, Maubert M, Burd I. Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29:663-71.
45. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol.* 2007;149:217-25.
46. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50.
47. Rheinländer A, Schraven B, Bommhardt U. CD45 in human physiology and clinical medicine. *Immunol Lett.* 2018;196:22-32.
48. Woodford-Thomas T, Thomas ML. The leukocyte common antigen, CD45 and other protein tyrosine phosphatases in hematopoietic cells. *Semin Cell Biol.* 1993;4:409-18.
49. Donovan JA, Koretzky GA. CD45 and the immune response. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:976-85.
50. Span PN, Bussink J. Biology of hypoxia. *Semin Nucl Med.* 2015;45:101-9.
51. Bhutta BS, Alghoula F, Berim I. Hypoxia. *statpearls. treasure island (FL): StatPearls Publishing;* 2024.
52. Kiang JG, Tsen KT. Biology of hypoxia. *Chin J Physiol.* 2006;49:223-33.
53. Chun Y-S, Kim M-S, Park J-W. Oxygen-dependent and -independent regulation of HIF-1 α . *J Korean Med Sci.* 2002;17: 581-8.
54. Kumar H, Choi DK. Hypoxia Inducible factor pathway and physiological adaptation: a cell survival pathway? *Mediators Inflamm.* 2015;2015:584758.
55. Graham AM, Presnell JS. Hypoxia inducible factor (HIF) transcription factor family expansion, diversification, divergence and selection in eukaryotes. *PLoS One.* 2017;12:e0179545.
56. Yfantis A, Mylonis I, Chachami G, Nikolaidis M, Amoutzias GD, Paraskeva E, Simos G. Transcriptional response to hypoxia: the role of HIF-1-associated co-regulators. *Cells.* 2023;12:798.
57. Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med.* 2007;80:51-60.
58. Kleszka K, Leu T, Quinting T, Jastrow H, Pechlivanis S, Fandrey J, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α is crucial for proper brain development. *Sci Rep.* 2020;10:19146.

59. Li G, Zhao M, Cheng X, Zhao T, Feng Z, Zhao Y, et al. FG-4592 improves depressive-like behaviors through HIF-1-mediated neurogenesis and synapse plasticity in rats. *Neurotherapeutics*. 2020;17:664-75.
60. Mitroshina EV, Savyuk MO, Ponimaskin E, Vedunova MV. Hypoxia-inducible factor (HIF) in ischemic stroke and neurodegenerative disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:703084.
61. Fang Y, Lu J, Wang X, Wu H, Mei S, Zheng J, et al. HIF-1 α Mediates TRAIL-induced neuronal apoptosis via regulating DcR1 expression following traumatic brain injury. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:192.
62. Kletkiewicz H, Wojciechowski MS, Rogalska J. Cannabidiol effectively prevents oxidative stress and stabilizes hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) in an animal model of global hypoxia. *Sci Rep*. 2024;14:15952.



Gelişmekte Olan Bir Ülkede Evde Bakım Hemşireliği Eğitim Programının Yaşlılara Yönelik Ayrımcılık ve Tutum Üzerindeki Etkisi; Tek Grup Ön-Son Test Tasarımlı Eğitimin Yaşlılara Yönelik Ayrımcılık ve Tutum Üzerindeki Etkileri

The Effect of the Home Care Nursing Education Program on Ageism and Attitude Towards the Older Adults in a Developing Country; One Group Pre-Posttest Design Effects of Education on Ageism and Attitude Towards Older Adults

✉ Fatma Özge KAYHAN KOÇAK¹, ✉ Süleyman ÖZÇAYLAK², ✉ İhsan SOLMAZ², ✉ Aslı KILAVUZ³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, evde bakım hemşireliği eğitim programının yaşlı ayrımcılığı ve yaşlılara yönelik tutumlar üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, üçüncü basamak bir hastanede Evde Bakım Hemşireliği Eğitim Programı'na katılan 21 hemşire ile yürütülmüştür. Eğitimden önce ve sonra Fraboni Yaşlı Ayrımcılığı Ölçeği (FSA) ve Kogan Yaşlılara Yönelik Tutumlar Ölçeği (KAOPS) uygulanmıştır.

Bulgular: Hemşirelerin yaş ortalaması 33 (4,7) yıl (%61,9'u kadın) idi. Hemşirelerin toplam KAOPS ortalaması eğitimden önce 104,9±13,5 iken eğitimden sonra 102,1±15,7'ye düşmüştür. Hemşirelerin FSA toplam puan ortalamasının ön test 68,8±8,3 iken eğitimden sonra 67,7±10'a düştüğü bulunmuştur. Puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışmada, evde bakım hemşireliği eğitim programının hemşirelerin yaşlılara yönelik ayrımcılığı ve tutumları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumlu bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu durum, hemşirelik eğitiminin daha erken aşamalarında, örneğin lisans derslerinde, bu tür ders ve eğitimlerin verilmesinin gerekliliğini gösterebilir. Yaşlılara yönelik olumlu tutumları teşvik etmek ve yaşlı ayrımcılığını önlemek için, tüm hemşirelik derslerine yenilikçi ve amaca yönelik öğretim stratejilerinin dahil edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı ayrımcılığı, evde bakım hizmetleri, eğitim, hemşirelik, tutum

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the impact of Home Care Nursing Education Program on ageism and attitudes towards the older adults.

Materials and Methods: This study was conducted with 21 nurses participating in Home Care Nursing Education Program at a tertiary hospital. The Fraboni Scale of Ageism (FSA) and the Kogan's Attitudes toward Old People Scale (KAOPS) were applied before and after the education.

Results: The mean age of the nurses was 33 (4.7) years (61.9% female). The mean total KAOPS of the nurses was 104.9±13.5 before the training. After the training, it decreased to 102.1±15.7. It was found that nurses' total score average of the FSA was 68.8±8.3 pre-test and decreased to 67.7±10 post-test. There is no statistically significant difference between their scores (p>0.05).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatma Özge KAYHAN KOÇAK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: drozgekayhankocak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6447-2352

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Kayhan Koçak FÖ, Özçaylak S, Solmaz İ, Kılavuz A. The effect of the home care nursing education program on ageism and attitude towards the older adults in a developing country; one group pre-posttest design effects of education on ageism and attitude towards older adults. Nam Kem Med J. 2025;13(1):24-29

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Conclusion: In this study, it was determined that the Home Care Nursing Education program had a positive effect on nurses' discrimination and attitudes towards the elderly, although it was not statistically significant. This may indicate that earlier stages of nursing education, such as undergraduate courses, need to provide such courses and training. To promote positive attitudes towards older adults and prevent ageism, innovative and intentional teaching strategies need to be incorporated into all nursing courses.

Keywords: Ageism, home care services, education, nursing, attitude

GİRİŞ

Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de 65 yaş ve üzeri nüfusun toplam nüfus içindeki oranı hızla artmaktadır. Yaşlanan grubun komorbidite yükü göz önüne alındığında, yaşlı yetişkinlerin sağlık bakım sistemindeki ihtiyaçlarını daha iyi anlamak için geriatri eğitimi almış hemşirelere ve sağlık çalışanlarına ihtiyacımız vardır. Evde bakım hizmetlerinin %80'ini, polikliniklerin %60'ını ve yatan hasta kliniklerinin %58'ini yaşlılar kullandığından, hemşirelerin günlük uygulamalarında yaşlılarla karşılaşmaları neredeyse kaçınılmazdır¹. Yapılan çalışmalar, lisans hemşirelik programlarının %25'inin ek gerontolojik eğitime ihtiyaç duyduğunu göstermiştir². Ancak geriatri hemşireliği eğitim programı Türkiye'de hala ön lisans ve lisans hemşirelik eğitimine yaygın olarak entegre edilmemiştir. Bu eğitim eksikliği hemşirelikte hizmet içi eğitim ve öğretim yoluyla giderilmeye çalışılmaktadır.

Sağlık çalışanlarının yaşlı yetişkinlere yönelik tutumu kaliteli bakım sağlamada çok önemlidir. Yapılan bir sistematik derlemede³, 2000 yılından sonra hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin yaşlılara yönelik tutumlarında hafif bir olumsuz değişim olduğu, daha önce olumlu tutuma sahip olanların tutumlarının ise daha nötr hale geldiği belirlenmiştir⁴. Geriatri hemşireliğini yaygınlaştırmak için öncelikle yaşlılara karşı olumlu bir tutum geliştirmemiz ve bu yönde destekleyici bir öğrenme ortamı yaratmamız gerekmektedir. Eğitim programının tek başına yaşlılara yönelik olumlu tutum geliştirilmesine katkıda bulunup bulunamayacağı açık değildir^{5,6}. Çalışma koşulları ve çevre, alınan geriatri hemşireliği eğitiminin yanı sıra yaşlılığa bakış açısını da etkilemektedir⁷. Yaşlılara karşı olumlu tutuma sahip hemşirelik öğrencilerinin geriatri alanında kariyer planı yapmaya daha istekli oldukları ve geriatri hemşireliği eğitiminin bu ilişkiyi etkilemediği gösterilmiştir⁸. Yaşlı bakımına yönelik bilgi düzeyleri düşük olmasına rağmen hemşireler ve hemşirelik öğrencileri yaşlı bakımına yönelik olumlu tutuma sahip olabilirler^{9,10}.

Sistematik derleme çalışmaları, hemşirelerin yaşlı hastalara yönelik tutumlarının değişken olduğunu ve hemşirelik türü, çalışma klinikleri ve bireylerin özellikleri gibi birçok faktörden etkilendiğini göstermiştir^{3,11}. Bu çalışmanın amacı, evde bakım hemşireliği eğitim programının yaşlılara yönelik tutumlar ve yaşlı ayrımcılığı üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREK VE YÖNTEMLER

İki bağımlı ortalama (eşleştirilmiş çiftler) arasında anlamlı bir fark tespit etmek için gereken örneklem büyüklüğünü belirlemek üzere G*Power yazılımı (sürüm 3.1) kullanılarak priori güç analizi yapılmıştır. Analiz, Pekçetin ve ark.¹² çalışmasından türetilen 0,91 etki büyüklüğüne sahip tek kuyruklu bir teste dayandırılmıştır. Örneklem büyüklüğümüzü 0,05 tip 1 hata, 0,91 etki büyüklüğü ve %95 güç varsayımıyla 15 olarak hesapladık.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, farklı kliniklerde çalışan 21 hemşire tek gruplu ön-son test desenli bu çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri evde bakım hemşireliği eğitim programı öncesinde yapılandırılmış bir anket aracılığıyla toplandı. Evde bakım hemşireliği eğitim programı öncesinde ve sonrasında Fraboni Yaşlı Ayrımcılığı Ölçeği (FSA) ve Kogan Yaşlılara Yönelik Tutumlar Ölçeği (KAOPS), uygulandı. Çalışma onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (karar no: 241, tarih: 25.11.2022). Tüm hastalar çalışma protokolleri hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

Evde Bakım Hemşirelik Eğitim Programı

Evde Bakım Hemşireliği Eğitim Programı, Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenen standartlaştırılmış sertifikalı bir eğitim programıdır. Hemşireler için mezuniyet sonrası bir eğitim programıdır. Toplam 52 saat teorik eğitim ve 28 saat pratik eğitim ile uygulanmaktadır. Toplam 25 ana başlıktan oluşmaktadır (Tablo 1). Saha uygulaması toplam 80 saat olup 16 saat evde bakım ziyareti ve 64 saat evde bakımda yoğun bakım yönetimini içermektedir.

Bu eğitim programı etik-ihmal-istismar, malnütrasyon ve baskı yaraları gibi geriatrik sendromlar hakkında eğitim içermektedir. Ayrıca, bir geriatri uzmanı 2 saat boyunca evde bakım ve yaşamdan yaşlılığa aktivitelerin sürdürülmesi hakkında eğitim vermiştir.

FSA Ölçeği

FSA, yaşlı yetişkinlere yönelik kalıp yargıları, kaçınma ve ayrımcılığı değerlendirmek üzere tasarlanmıştır¹³. Birden (kesinlikle katılmıyorum) dörde (kesinlikle katılıyorum) kadar derecelendirilen dörtlü Likert ölçeği kullanılmaktadır. Stereotip

alt boyutu 17 maddeden (1, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 28), ayrımcılık alt boyutu sekiz maddeden (2, 4, 8, 12, 14, 16, 22, 29) ve kaçınma alt boyutu dört maddeden (6, 21, 23, 24) oluşmaktadır. 8, 14, 21, 22, 23, 24. maddeler olumlu ifadelerdir ve Likert ölçeklerinde tersine çevrilmiş maddelerdir. Toplam puan 29 ile 116 arasında değişmektedir ve daha yüksek puan daha fazla yaş ayrımcılığına işaret etmektedir. Türkçe geçerlilik çalışması Kutlu ve ark.¹⁴ tarafından yapılmış ve Cronbach alfa değeri 0,98 olarak bulunmuştur.

KAOPS Ölçeği

KAOPS, yaşlı yetişkinlere yönelik tutumları ölçmek için tasarlanmış 34 puanlık bir öz değerlendirme ölçeğidir¹⁵. Ölçekte toplam 34 madde vardır ve 17 olumlu ve 17 olumsuz ifade vardır. Tek sayılı sorular olumsuz ifadeler içerirken, çift sayılı sorular olumlu ifadeler içerir. 1 (kesinlikle katılmıyorum) ile 6 (kesinlikle katılıyorum) arasında bir derecelendirmeye sahip altı puanlık bir Likert ölçeği kullanılır. Olumsuz ifadeler

Likert ölçeklerinde ters puanlanır. Ölçeğin puan aralığı 34-204 puan arasındadır ve yüksek puan yaşlı yetişkinlere karşı olumlu bir tutumu gösterir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erdemir ve ark.¹⁶ tarafından yapılmıştır. İçerik geçerlilik indeksi 0,94'tür. Cronbach'ın alfa değeri 0,84 olarak bulunmuştur.

İstatiksel Analiz

Veri analizi için SPSS 25.0 istatistik programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare (χ^2) testi ve Fisher's exact test kullanılırken, sürekli değişkenler için bağımsız örneklem - testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma popülasyonunun temel özellikleri, normal dağılımlı sürekli değişkenler için ortalamalar $\pm$ standart sapmalar veya çarpık sürekli veriler için medyanlar ve çeyrekler arası aralık değerleri olarak sunuldu. McNemar testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş çiftler testi, Evde Bakım Hemşirelik Eğitim Programı öncesi ve sonrası ölçek puanlarını karşılaştırmak için kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. FSA ve KAOPS yazarların izni ve onayıyla kullanıldı.

BULGULAR

Hemşirelerin yaş ortalaması 33 (4,7) yıldır. Bu hemşirelerin %61,9'u kadındır. %90,5'i lisans derecesine sahip hemşirelerdir. Katılımcıların %9,5'i geriatri hekimliği alanında eğitim almıştı, %23,8'i 65 yaş ve üzeri bir akrabasıyla yaşıyordu. Hemşirelerin toplam KAOPS ortalaması eğitimden önce $104,9 \pm 13,5$ iken, eğitimden sonra $102,1 \pm 15,7$ 'ye düştü. Eğitime göre puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,537$). Negatif ölçek ön testte medyan 52 [çeyrekler arası aralık (IQR): 12,5], son testte medyan 50 (IQR: 16) gösterdi. Pozitif ölçek ön testte medyan 51 (IQR: 11), son testte medyan 49 (IQR: 12) gösterdi. Ayrıca negatif ve pozitif alt ölçekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$, Z: -451 negatif alt ölçek, $p>0,05$, Z: -1,192 pozitif alt ölçek). Hemşirelerin başlangıç ve son test performanslarının karşılaştırmaları Tablo 2'de verilmiştir.

Hemşirelerin FSA toplam puan ortalamasının ön testte $68,8 \pm 8,3$ olduğu, son testte $67,7 \pm 10$ 'a düştüğü bulundu. Eğitim

Konu	Teorik saati	Pratik saati
Evde bakım hemşirelik eğitim programına giriş	1	-
Evde bakımın temel prensipleri	2	-
Evde bakımda etik	2	-
Evde bakımın yasal yönü	1	-
Asepsi ve hijyen	2	-
Evde bakımda yapay hidrasyon	2	1
Cilt bütünlüğünün korunması	3	2
İlaç dozlarının hesaplanması	2	3
Fiziksel muayene	3	2
Beslenme	3	3
Güvenli bir ortam yaratma ve sürdürme	1	-
Ağrı yönetimi	1	-
Solunum rahatsızlıkları için evde sağlık bakımı	2	2
Evde bakımda kontinans bakımı	4	4
Evde bakımda insanları taşıma ve idare etme	2	2
Ameliyat sonrası bakım	2	-
Temel yaşam desteği	2	1
Yaşam boyu evde bakım ve fiziksel aktiviteyi sürdürme	4	-
İletişim	4	-
Palyatif bakım	2	-
Hayatlarının son evrelerindeki hastalara bakım	2	-
Engelli hasta bakımı	1	-
Hemşirelik sürecinde semptom yönetimi	3	-
Olgu çalışması atölye oturumu	-	8
Evde bakımda hasta eğitimi ve danışmanlık	2	-

Tablo 2. Başlangıç ve son test performansının karşılaştırılması için Wilcoxon rank sum testi sonuçları

KAOPS	Medyan	IQR (25-75)
Başlangıç (n=21)	102	92-115,5
Post-test (n=21)	99	89,5-118
p-değeri: >0,05 Z: -0,617		
FSA	Medyan	IQR (25-75)
Başlangıç (n=21)	71	62-74
Post-test (n=21)	71	60,5-75
p-değeri: >0,05 Z: -0,927		
KAOPS: Kogan Yaşlılara Yönelik Tutumlar Ölçeği, FSA: Fraboni Yaşlı Ayrımcılığı Ölçeği, IQR: Çeyrekler arası aralık		

durumlarına göre puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,354$). FSA'nın "stereotip", "ayrımcılık" ve "kaçınma" alt ölçeklerinin medyan puanları sırasıyla ön testte 38 [çeyrekler arası aralık (IQR: 9), 22 (IQR: 5), 8 (IQR: 3)], olarak, son testte 40 (IQR: 9,5), 21 (IQR: 4,5), 9 (IQR: 2)] olarak bulundu. (Wilcoxon eşleştirilmiş çiftler testine göre sırasıyla p değeri: 0.711, Z : -0.371; p değeri: 0.04, Z : -2.054; p değeri: 0.111, Z : -1.592)

Eğitim öncesi ve sonrası KAOPS ile FSA puanı arasındaki ilişki ayrı ayrı incelendi. Eğitim öncesi ve sonrası KAOPS ile FSA puanı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı (sırasıyla $p=0,02$, $r=-0,624$; $p>0,02$, $r=-0,524$). KAOPS ile FSA alt ölçekleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde, KAOPS ile kaçınma alt ölçekleri arasında eğitimden önce veya sonra korelasyon yoktu (sırasıyla $p>0,05$, $r=-0,285$; $p>0,05$, $r=-0,265$), ancak stereotip alt ölçekleri her iki durumda da KAOPS ile negatif korelasyona sahipti ve bu korelasyon eğitimden sonra zayıfladı (sırasıyla $p=0,008$, $r=-0,563$; $p>0,04$, $r=-0,447$).

TARTIŞMA

Tek grup ön test/son test modeli olarak tasarlanan bu müdahale çalışması, Türkiye'deki hemşireler arasında yaşlılara yönelik tutum ve yaşlı bakımı hemşirelik eğitim programının yaşlılık ayrımcılığı üzerindeki etkisini gösteren ilk çalışmadır. Bu bağlamda, mevcut çalışma, kurum içi eğitim modeline dayalı hemşirelik uzmanlık eğitim programları ve politikaları oluşturmak için değerli kanıtlar sağlamaktadır.

Çalışmamızda, Evde Bakım Hemşirelik Eğitim Programı'na katılan hemşirelerin KAOPS puanları ön test ve son test arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızın aksine, Akpınar ve ark.¹⁷ senaryo tabanlı yaşlanma simülasyonu deneyimini incelemiş ve hemşirelerin müdahaleden sonra istatistiksel olarak daha iyi KAOPS'a sahip olduklarını göstermişlerdir. Yaşlı simülasyon kıyafeti yaşlı hastalara karşı empatiyi ve olumlu tutumları artırır da¹⁸, yaşlanma hakkında teorik bilgi içeren ve yaşlı simülasyon kıyafeti giymeyi içeren eğitimin, yaşlı simülasyon kıyafeti giymeden yapılan eğitime göre yaşlı hastalara karşı tutumlar üzerinde daha olumlu bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur¹⁹. Ancak, yaş simülasyonu kıyafeti giymiş bir seminer, hikaye anlatımı ve yaşlı bir yetişkinle gönüllü etkileşimi olan tam çok modlu simülasyonun, yalnızca teorik içeriğe sahip bir seminerden hemşirelerde daha iyi empati puanları ürettiği gösterilmiştir²⁰. Fizyoterapi stajyerleri için, simülasyon tabanlı bütünsel sağlık eğitimi benzer sonuçlar göstermiştir²¹. Özellikle, kısa süreli gerontoloji kurslarının hemşirelik öğrencilerinde yaşlı yetişkinlere karşı olumlu tutumları teşvik etmede etkili olduğuna dair kanıtlar vardır²², ancak yaşlılara yönelik tutumları etkilemede etkili değildir²³. Başka bir çalışmada, toplumda yaşayan yaşlı yetişkinlerle uzun süreli temasın, evde bakım öğrencileri arasında olumlu yaşlı ayrımcılığı üzerinde bir etkisi olduğu ancak yardımsever tutumlar üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir¹².

Evde Bakım Hemşirelik Eğitim Programı'ndan önce ve sonra "ayrımcılık" puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bulduk. Buna karşılık, Yamashita ve ark.²⁴, kursta yaşlı yetişkinlerin üç yaşam öyküsü videosunu (belgesel) izleyen üniversite öğrencilerinin FSA puanlarının "stereotip" ve "kaçınma" alt ölçek puanlarında azaldığını, ancak "ayrımcılık" alt ölçek puanında anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Z Kuşağı lisans sosyal hizmet öğrencileri üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışma, "gerontoloji dersi almış olmanın" FSA puanları üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir²⁵.

Çalışmamızda, eğitim öncesi ve sonrası KAOPS ve FSA puanları arasında anlamlı bir negatif korelasyon vardır. Bu, yaşlı hastalara yönelik olumlu tutumlar arttıkça yaşlı ayrımcılığının azaldığı anlamına gelir. Nesiller arası uçurumu kapatarak, ev ziyareti programı, günlük yaşam aktiviteleri simülasyonu ve yaşlı yetişkinlerle haftalık etkileşim gibi etkileşimli eğitim programları, hemşirelik öğrencileri ve üniversite öğrencilerinde yaşlı yetişkinlere ve yaşlı ayrımcılığına yönelik olumlu tutumları teşvik etmede etkilidir²⁶⁻²⁸. Empati becerileri eğitiminin ayrıca yaşlı hastalara yönelik tutumlar ve hemşirelik öğrencilerinde empati üzerinde de etkisi olduğu gösterilmiştir²⁹. Küçük dozlarda bile olsa kuşaklar arası hizmet öğrenimi, kuşak farkını kapatarak yaşlı ayrımcılığıyla mücadelede yardımcı olur²⁸. Yaşlı ayrımcılığını azaltarak yüksek kalitede gerontolojik bakım elde etmek için kuşaklar arası hemşirelik eğitiminin geliştirilmesi ve uygulanmasının gerekli olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır³⁰.

Sağlık profesyonellerinin olumlu tutumları ayrıca yaşlı insanlarla ilgili konulara ilgiyle de ilişkilidir³¹⁻³³. Son çalışmalar yaşlanma, yaş stereotipleri, geriatrik eğitim ve geriatrik bakıma yönelik tutumlar hakkındaki bilginin kariyer kararlarını ve yaşlı hastalarla ilişkileri etkilediğini göstermiştir³²⁻³⁷. Yaşlı yetişkinlere bakım verme isteğindeki toplam varyansın %18,9'u yaşlı yetişkinlere yönelik tutumların dolaylı etkisiyle açıklanmıştır³⁶. Hemşirelik öğrencilerinin yaşlılara bakım verme istekleri, yaşlanmaya yönelik bilgi ve tutumlarını iyileştirerek artırılabilir.

Son araştırmalar, maneviyatın olumlu olduğunu ve hemşirelik öğrencilerinde yaşlı yetişkinlere yönelik tutumları önemli ölçüde öngördüğünü göstermiştir³⁸⁻⁴⁰. Ayrıca, yüksek lisans derecesine sahip olmak, hastanelerde veya bakım evlerinde çalışıp çalışmadıkları, toplumdaki yaşlı yetişkinlerle önceki deneyimler, kadın olmak, öğrencilerin hangi fakültede olduğu, son sınıfta olup olmadıkları ve yaşlı insanlarla eğitim alıp almadıkları gibi faktörlerin hepsi yaşlı insanlara yönelik tutumlar üzerinde etkilidir^{41,42}. Yaşlı ayrımcılığının yaşlı hastalara yönelik her türlü hastaneye yatış veya ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir⁴³. Yaşlı ayrımcılığının tükenmişlikte oynadığı rol göz önüne alındığında, yaşlı ayrımcılığını ele alan

eğitim programları hemşirelerde tükenmişliği azaltabilir⁴⁴. Her bakımdan yaşlı ayrımcılığını önleyen ve yaşlı ayrımcılığı konusunda farkındalık yaratan yaklaşımlara sahip olmak önemlidir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın temel sınırlılığı, tek grup ön test son test çalışması olarak tasarlanmış olmasıdır. Kontrol grubu olmadan, eğitimin yaşlılara yönelik ayrımcılık ve tutum üzerindeki etkisinden emin olmak daha zordur. Bir diğer sınırlılık ise araştırmacının Türkiye'deki diğer hastanelerin hemşirelerini dahil etmek yerine yalnızca bir hastanede gerçekleştirilmiş olmasıdır. Ayrıca, yaş ve yaşam koşulları gibi karıştırıcı faktörleri ayarlamak için katılımcı sayısı azdı.

SONUÇ

Yaşlı yetişkinlere karşı olumlu bir tutum geliştirmek, özellikle sağlık profesyonelleri için çok önemlidir. Türkiye, geriatrik tıbbın son zamanlarda daha çok gündeme geldiği gelişmekte olan bir ülkedir. Bu çalışmada, evde bakım hemşirelik eğitim programının hemşirelerin ayrımcılığı ve yaşlılara yönelik tutumları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumlu bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Yaşlı yetişkinlere karşı olumlu tutumları teşvik etmek için, tüm hemşirelik derslerine yenilikçi ve amaçlı öğretim stratejilerinin dahil edilmesi gerekir. Bu nedenle, hemşireler yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ve bunların klinik önemi konusunda farkındalık yaratmak için geriatrik bakım konusunda daha fazla eğitim almalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (karar no: 241, tarih: 25.11.2022).

Hasta Onayı: Tüm hastalar çalışma protokolleri hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Caner A and Cilasun SM, Health care services and the elderly: utilization and satisfaction in the aftermath of the turkish health transformation program. *Gerontol Geriatr Med.* 2019;22;5:2333721418822868.
2. Mezey M, Fulmer T. Shaping the quality of health care for the elderly: are nursing students prepared? *Nurs Health Care Perspect.* 1999;20:118-20.
3. Liu YE, Norman IJ, While AE. Nurses' attitudes towards older people: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2013;50:1271-82.
4. Ben-Harush A, Shiovitz-Ezra S, Doron I, Alon S, Leibovitz A, Golander H, et al. Ageism among physicians, nurses, and social workers: findings from a qualitative study. *Eur J Ageing.* 2016;14:39-48.
5. Holroyd A, Dahlke S, Fehr C, Jung P, Hunter A. Attitudes toward aging: implications for a caring profession. *J Nurs Educ.* 2009;48:374-80.
6. Stevens JA. Student nurses' career preferences for working with older people: a replicated longitudinal survey. *Int J Nurs Stud.* 2011;48:944-51.
7. Brown J, Nolan M, Davies S, Nolan J, Keady J. Transforming students' views of gerontological nursing: realising the potential of 'enriched' environments of learning and care: a multi-method longitudinal study. *Int J Nurs Stud.* 2008;45:1214-32.
8. Haron Y, Levy S, Albagli M, Rotstein R, Riba S. Why do nursing students not want to work in geriatric care? A national questionnaire survey. *Int J Nurs Stud.* 2013;50:1558-65.
9. Muhsin AA, Munyogwa MJ, Kibusi SM, Seif SA. Poor level of knowledge on elderly care despite positive attitude among nursing students in Zanzibar Island: findings from a cross-sectional study. *BMC Nurs.* 2020;19:96.
10. Abudu-Birresborn D, McCleary L, Puts M, Yakong V, Cranley L. Preparing nurses and nursing students to care for older adults in lower and middle-income countries: a scoping review. *Int J Nurs Stud.* 2019;92:121-34.
11. Rush KL, Hickey S, Epp S, Janke R. Nurses' attitudes towards older people care: An integrative review. *J Clin Nurs.* 2017;26:4105-16.
12. Pekçetin S, Hasgül E, Yıldırım Düğeroğlu R, Arabacı Z. The effect of extended contact with community-dwelling older adults on the ageist and helping attitudes of home care students: A single-blind randomised controlled trial. *Int J Older People Nurs.* 2021;16:e12382.
13. Fraboni M, Saltstone R, Hughes S. The Fraboni Scale of Ageism (FSA): an attempt at a more precise measure of ageism. *Can J Aging.* 1990;9:56-66.
14. Kutlu Y, Kucuk L, Yildiz Findik U. Psychometric properties of the Turkish version of the fraboni scale of ageism. *Nurs Health Sci.* 2012;14:464-71.
15. KOGAN N. Attitudes toward old people: the development of a scale and an examination of correlates. *J Abnorm Soc Psychol.* 1961;62:44-54.
16. Erdemir F, Kav S, Citak EA, Hanoglu Z, Karahan A. A Turkish version of Kogan's attitude toward older people (KAOP) scale: reliability and validity assessment. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:e162-5.
17. Akpınar Söylemez B, Akyol MA, Küçüköğüçlü Ö, Özkaya Sağlam B, Gül B, İlçi N, et al. The impact of scenario-based aging simulation experience on empathy, attitudes toward and willingness to work with older adults in health sciences senior year students: A randomized controlled trial. *Nurse Educ Pract.* 2024;79:104066.
18. Sari D, Taskiran N, Baysal E, Acar E, Cevik Akyil R. Effect of an aged simulation suit on nursing students' attitudes and empathy. *Eur Geriatr Med.* 2020;11:667-75.
19. Cheng WL, Ma PK, Lam YY, Ng KC, Ling TK, Yau WH, et al. Effects of Senior Simulation Suit Programme on nursing students' attitudes towards older adults: A randomized controlled trial. *Nurse Educ Today.* 2020;88:104330.
20. Fernández-Gutiérrez M, Bas-Sarmiento P, Del Pino-Chinchilla H, Poza-Méndez M, Marin-Paz AJ. Effectiveness of a multimodal intervention and the simulation flow to improve empathy and attitudes towards older adults in nursing students: A crossover randomised controlled trial. *Nurse Educ Pract.* 2022;64:103430.
21. Lin IH, Wang CY, Lin YN, Chen HC, Lin LF. Simulation-based holistic education in physiotherapy interns to increase empathy toward older adults and individuals with disabilities. *BMC Geriatr.* 2022;22:795.

22. Henrichs K, Crownover J, McNair B, Centi S. Influencing nursing student attitudes toward older adults: a pre/post interventional study. *Contemp Nurse*. 2022;58:377-84.
23. Castellano-Rioja E, Botella-Navas M, López-Hernández L, Martínez-Arnau FM, Pérez-Ros P. Caring for the elderly enhances positive attitudes better than knowledge in nursing students. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:1201.
24. Yamashita T, Hahn SJ, Kinney JM, Poon LW. Impact of life stories on college students' positive and negative attitudes toward older adults. *Gerontol Geriatr Educ*. 2018;39:326-40.
25. Geyer S, Louw L. Generation Z. Undergraduate social work students' knowledge of and attitudes toward older persons: implications for professional training. *J Gerontol Soc Work*. 2020;63:92-113.
26. Ng KYY, Leung GYC, Tey AJ, Chaung JQ, Lee SM, Soundararajan A, et al. Bridging the intergenerational gap: the outcomes of a student-initiated, longitudinal, inter-professional, inter-generational home visit program. *BMC Med Educ*. 2020;20:148.
27. Demirtas A, Basak T. Daily life activities simulation: Improving nursing students' attitudes toward older patients. *Jpn J Nurs Sci*. 2021;18:e12375.
28. Andreoletti C, Howard JL. Bridging the generation gap: Intergenerational service-learning benefits young and old. *Gerontol Geriatr Educ*. 2018;39:46-60.
29. Gholamzadeh S, Khastavaneh M, Khademian Z, Ghadakpour S. The effects of empathy skills training on nursing students' empathy and attitudes toward elderly people. *BMC Med Educ*. 2018;18:198.
30. Hwang EH, Kim KH. Quality of gerontological nursing and ageism: what factors influence on nurses' ageism in South Korea? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:4091.
31. Aca Z, Özkan Ş, Yeşilaydin G. Health sciences students' attitudes towards older people. *Soc Work Public Health*. 2024;39:36-47.
32. McCloskey R, Yetman L, Stewart C, Slayter J, Jarrett P, McCollum A, et al. Changes in nursing students' knowledge, attitudes and interest in caring for older adults: A longitudinal cohort study. *Nurse Educ Pract*. 2020;44:102760.
33. Zhao H, Wu B, Shi J, Reifsnider E, Fan J, Li J, et al. Chinese medical students' attitudes toward older adults and willingness to consider a career in geriatric medicine: a cross-sectional survey. *Teach Learn Med*. 2020;32:486-493.
34. Serafin L, Wesołowska-Górniak K, Kędziora-Kornatowska K, Muszałik M, Puto G, Czarkowska-Pączek B. Education and attitudes toward geriatric care: Impact for nursing graduates and their career decisions - study protocol. *Gerontol Geriatr Educ*. 2024;45:1-11.
35. Fhon JRS, Alves N, Santos Neto APD, Djinan ARFS, Laurenti AV, Lima EFC. Attitudes and perceptions about ageism among nursing students: a scoping review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2024;32:e4116.
36. Fu JX, Huang LL, Li XH, Zhao H, Li R. Association between ageing knowledge and willingness to care for older adults among nursing students in China: the mediating role of attitude towards older adults. *Gerontol Geriatr Educ*. 2024;45:444-57.
37. Lee J, Yu H, Cho HH, Kim M, Yang S. Ageism between medical and preliminary medical persons in Korea. *Ann Geriatr Med Res*. 2020;24:41-9.
38. Aktaş B. Association between spirituality and attitudes toward older adults in nursing students: a cross-sectional study. *Eur Geriatr Med*. 2023;14:1359-67.
39. Yao GY, Luo YY, Zhao ZM, Zhu B, Gao M. The moderating role of empathy profiles in the relationship between knowledge about aging and attitudes toward older adults among nursing students. *Front Psychol*. 2021;12:713271.
40. Hsu MHK, Ling MH, Lui TL. Relationship between gerontological nursing education and attitude toward older people. *Nurse Educ Today*. 2019;74:85-90.
41. Yáñez-Yáñez R, Parra-Rizo MA, McArdle-Draguicevic N, Valdés-Valdés N, Rojas GA, Gamín L, et al. Attitude older people according to sociodemographic and educational variables in students of a Chilean University. *Geriatrics (Basel)*. 2022;7:130.
42. López-Hernández L, Martínez-Arnau FM, Castellano-Rioja E, Botella-Navas M, Pérez-Ros P. Factors affecting attitudes towards older people in undergraduate Nursing Students. *Healthcare (Basel)*. 2021;9:1231.
43. Mohammed YN, Ferri-Guerra J, Salguero D, Baskaran D, Aparicio-Ugarriza R, Mintzer MJ, et al. The association of ageist attitudes with all-cause hospitalizations and mortality. *Gerontol Geriatr Med*. 2019;5:2333721419892687.
44. Iecovich E, Avivi M. Agism and burnout among nurses in long-term care facilities in Israel. *Aging Ment Health*. 2017;21:327-35.



İntörnlerin Anatomi Dersine Yönelik Tutumları: Kesitsel Bir Çalışma

The Attitudes of Interns Towards the Anatomy Course: A Cross-Sectional Study

© Melike AKCAALAN¹, © Menekşe KARAHAN², © Begümhan TURHAN¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada anatomi bilgisinin klinik bilgiyle bütünleştiği tıp eğitiminin son aşamasında olan intörnlerin anatomi ile ilgili tutum ve görüşlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Üç alt grupta düzenlenmiş 14 maddelik Anatomi Tutum Ölçeği'ni içeren çevrimiçi bir anket oluşturuldu ve toplam 245 intörn anketi tamamlandı.

Bulgular: Katılımcıların çoğunluğu (%91,8, n=225), tıp fakültelerinde anatomi derslerinin kaldırılmasına olumsuz bir tutum sergiledi. Katılımcıların %80,8'i (n=198) anatomi öğrenmenin onları mutlu ettiğini belirtirken, %75,92'si (n=186) anatomi bilmeyen birine hekim demeyeceklerini ifade etti. Katılımcıların toplam %94,3'ü (n=231), her intörnlük döneminin başında anatomi bilgilerini tazelemeleri gerektiği konusunda hemfikir. İntörnlük döneminde, dolaşım sistemi en çok ihtiyaç duyulan sistem ve lokomotor sistemi de en çok hatırlanan sistem olarak bulundu.

Sonuç: Katılımcıların, klinikte en çok ihtiyaç duydukları konuları daha iyi hatırladıkları gözlemlendi. Ayrıca intörnler, hatırlatma derslerinin kesinlikle gerekli olduğu konusunda ortak bir fikirde birleştiler. Bu çalışma, dikey veya yatay entegrasyon planlayan programlar için sistemlerin optimal dengesinin belirlenmesine potansiyel olarak katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Anatomi bilgisinin entegrasyonu, anatomi eğitimi, intörnlerin tutumları

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the attitudes and perspectives of interns regarding anatomy, who were in the final stage of their medical education, in which anatomy knowledge is integrated with clinical knowledge.

Materials and Methods: An online survey incorporating the 14-item Anatomy Attitude Scale, organized into three subgroups, was created, and a total of 245 interns completed the questionnaire.

Results: The majority (91.8%, n=225) had a negative attitude towards the abolition of anatomy courses in medical faculties. Of the participants, 80.8% (n=198) stated that learning anatomy made them happy, and 75.92% (n=186) would not call someone who did not know anatomy a physician. A total of 94.3% (n=231) of participants agreed that they should refresh their anatomy knowledge at the beginning of every internship. During the internship, they found the circulatory system to be the system they needed the most and the locomotor system to be the most remembered.

Conclusion: It was observed that the participants better remembered the topics they needed most in the clinic. Additionally, the interns unanimously agreed that reminder lectures were definitely necessary. This study potentially contributes to determining the optimal balance of systems for programs planning vertical or horizontal integration.

Keywords: Anatomy education, attitudes of interns, integration of anatomy knowledge

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Menekşe KARAHAN, Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

E-posta: karahanmenekse@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1114-4478

Geliş Tarihi/Received: 29.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Akcaalan M, Karahan M, Turhan B. The attitudes of interns towards the anatomy course: a cross-sectional study. Nam Kem Med J. 2025;13(1):30-37

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 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

Anatomi tıp öğrencileri için tıp derslerinin temeli ve bilinen en eski tıp bilimi olması nedeniyle çok önemlidir¹. Anatomi eğitimi öğrencilerin hastalıkların vücudu nasıl etkilediğini anlamaları ve fiziksel muayeneler yapabilmeleri için çok önemlidir². İntörnler, yani tıp fakültelerinde eğitimlerinin son yılında olan öğrenciler, temel bilimler de dahil olmak üzere bugüne kadar öğrendikleri tüm bilgileri eğitimlerinin son yılında uygulamaya koyarlar. Bu yıllar boyunca klinik becerileri öğrenmek, bazı klinik prosedürleri gerçekleştirmek, hasta yönetimi sağlamak ve klinik karar alma süreçlerinde kendi yargılarını kullanmak üzere eğitilirler³. İntörnler anatomik bilginin klinik becerilerle bütünleştirildiği bir eğitim aşamasındadırlar. Mezun olduktan ve hekim olarak çalışmaya başladıktan sonra öğrencilerin, görüntüleme, teşhis ve cerrahi operasyonlar gibi işlemlerde güvenli bir şekilde pratik yapabilmeleri için karmaşık, yoğun ve zorlayıcı bir ders olarak görülen anatomi bilgisine ihtiyaç duydukları bilinmektedir⁴⁻⁶. Bu süreçte anatomi bilgisinin önemi vurgulanmakta ve anatomi bilgisinin yetersizliği durumunda malpraktisin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir⁷.

İntörnlerin mesleki hayata geçişte önemli olan bu son dönemde birçok sorumluluğu vardır. Son dönemde uygulama onlar için özellikle önemli olsa da, bu uygulamalar sırasında temel bilimlerde aldıkları teorik eğitimle tamamlanmalıdır. Staj sırasında bazı tıp fakülteleri temel bilimler için yatay ve dikey entegrasyon eğitimi sağlar, klinik uygulamalarla ilgili ayrıntılı ve olgu odaklı anatomi bilgisi içerik olarak belirtilir⁸. Bu nedenle temel bilimler ve klinik bilimlerin birlikte sunulduğu entegrasyon yaklaşımında hatırlatma ve olgu odaklı anatomi bilgisi gerekli olabilir.

İnsanlar yaşadıkları doğal çevre hakkında birden fazla bakış açısına sahiptirler ve deneyimledikleri tüm nesneler veya olaylar hakkında beğenme veya beğenmeme gibi farklı duygular hissederler⁹. Bu nedenle, bir bireyin değerlendirmesi diğer insanlar, görüşler veya nesneler hakkında "tutum" olarak ortaya çıkar^{10,11}. Anatomi eğitim ortamlarında eğitmen, öğrenciler ve diğer öğrenme bileşenleri arasında güçlü bir öğretim etkileşim süreci vardır. Bu etkileşimin kalitesi, anatomi eğitimi açısından öğrencilerin tutumları üzerinde anlamlı etkilere yol açabilir¹².

Birçok çalışma tıp öğrencilerinin anatomi eğitimi hakkındaki görüş ve tutumlarını araştırmaktadır. Cetkin ve ark.¹³ çalışmasında dönem I ve dönem II öğrencilerinin çoğu anatomi dersi hakkında olumlu görüş bildirmişlerdir. Sindel ve ark.¹⁴ tarafından yapılan bir başka çalışmada ise dönem I-II öğrencilerinin anatomi derslerini interaktif ve pratik eğitim yöntemleri ile öğrenmek istedikleri ortaya konmuştur. Arı ve Sendemir¹⁵ dönem IV-VI tıp öğrencilerinin anatomi eğitimi hakkındaki görüşlerini değerlendirmiş ve öğrencilerin tamamına yakını anatomi dersinin zaman kaybı olmadığını belirtmiştir. Anatomi memnuniyeti ile ilgili tıp fakültesi ve

diğer fakültelerdeki öğrenciler üzerinde yapılmış çalışmalar da mevcuttur¹⁶⁻¹⁹. Ancak bildiğimiz kadarıyla daha önce sadece intörnlerin anatomi eğitimine ilişkin tutum ve görüşlerini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın evreninin sadece intörnlerden oluşması, çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır.

Türkiye'de anatomi eğitiminin genellikle tıp fakültelerinin müfredatının birinci ve ikinci akademik yılında yer aldığı düşünüldüğünde, intörn öğrencilerin ilerleyen yıllarda anatomi dersleri açısından tutumlarını ve ihtiyaçlarını merak etmekteyiz. Temel eğitim sırasında anatomi dersi alan ve klinik eğitimini tamamlamak üzere olan intörn öğrencilerin anatomi dersine yönelik tutumları çalışmamızın ana konusunu oluşturmaktadır. Bu bağlamda bu çalışmanın araştırma soruları aşağıdaki gibidir: (S1) İntörn öğrencilerin anatomi dersine yönelik tutumları nasıldır? (S2) Anatomi dersine ilişkin olarak cinsiyet açısından herhangi bir tutum farklılığı var mıdır? (S3) Anatomi Tutum Ölçeği puanları incelendiğinde intörnlerin anatomiye verdikleri değer, anatomiden nefret etme ve anatomiye önemseme düzeyleri nasıldır? Bu çalışmanın hipotezi, anatomi dersinin tıp eğitiminin birinci ve ikinci yıllarında okutulması, dikey ve yatay entegrasyon eğitimi sırasında desteklenmesi ve intörnlerin bu dersin klinik önemini süreç içinde kavramaları nedeniyle intörnlerin anatomi dersine yönelik olumlu tutumlara sahip olduklarıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Etik onay Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 01 tarih: 16.05.2023). Bu çalışma çalışma Mayıs ve Haziran 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmaya 2022-2023 döneminde Türkiye'de bulunan intörnler davet edildi. Anatomi Tutum Ölçeği Google Forms® kullanılarak oluşturuldu ve gönüllülere çevrimiçi olarak dağıtıldı. Öğrenciler, dersin öğretim yöntemlerinin geliştirilmesine önemli bir katkıda bulunacakları gerçeği ile motive edildiler. Anatomi Tutum Ölçeği'nin bu çalışmada uygulanmasına ilişkin izin, ilgili yazardan e-posta yoluyla alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Anatomi Tutum Ölçeği

Can⁴ tarafından geliştirilen "Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi Tutum Ölçeği" tıp fakültesi öğrencilerinin (700 öğrenci) anatomiye yönelik tutumlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği ölçeği geliştiren yazar tarafından yapılmıştır. Anatomi Tutum Ölçeği 14 maddeden oluşmaktadır ve üç alt grubu vardır: "Anatominin Değeri" (2, 3, 5, 6, 12, 13, 14. maddeler), "Anatomiden Nefret Etme" (1, 4, 7, 8. maddeler) ve "Anatomiye Zaman Ayırma" (9, 10, 11. maddeler). Tutumlara ilişkin anket soruları aşağıda verilmiştir (Ek 1). Ölçeğin geçerliliği 345 öğrenci ile doğrulayıcı

faktör analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Doğrulayıcı faktör analizi uyum indeksleri X^2 /Standart sapma (SS): 3.2², toplam lenfoid iradyasyon: 0.93, Kompleman faktörü I: 0,95 ve yaklaşımın kare kök ortalama hata: 0,079'dur⁴. Gösterilen geçerlilik değerleri literatürün önerdiği uygun düzeydedir²⁰. Ölçeğin güvenilirliği 355 öğrenciden toplanan verilerle hesaplanmıştır. Toplam ölçeğin Cronbach Alpha değeri 0,82, anatomi alt ölçeğinin değeri 0,89, anatomiden nefret etme alt ölçeğinin değeri 0,92 ve anatomiye zaman ayırma alt ölçeğinin değeri 0,78'dir. Dolayısıyla ölçek, alt ölçekleriyle birlikte geçerlilik ve güvenilirlik açısından tıp fakültesi öğrencilerinin tutumlarını ölçmek için uygun bulunmuştur⁴.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Sürüm 25.0, Armonk; NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Kategorik verilerin frekansları ve yüzdeleri hesaplandı ve normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grubun verilerini karşılaştırırken, normal dağılımlı verileri analiz etmek için Tek Yönlü Varyans Analizi ve normal dağılımlı olmayan verileri analiz etmek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Değerlendirmede normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ SS, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan, minimum ve maksimum olarak ifade edildi. p-değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Örneklem büyüklüğü, çevrimiçi örneklem büyüklüğü hesaplayıcısı Survey Monkey (<https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>) kullanılarak hesaplandı. Popülasyon büyüklüğü yaklaşık 15000, güven düzeyi ve hata payı sırasıyla %85-90 ve %5 idi. Hesaplanan örneklem büyüklüğü 205 idi.

BULGULAR

Toplam 245 intörn (124 kadın, 121 erkek) anketi doldurdu. Katılımcıların yaş ortalaması $24,38 \pm 1,3$ 'tü. Katılımcıların çoğu (%46,1, n=113) ideal meslek olarak tıp fakültesini seçmişti. İntörnlerin küçük bir yüzdesi tıp fakültesini aileleri istediği için seçtiklerini belirtmişti (%9, n=22) (Tablo 1).

	Sıklık	%
Puanım yeterliydi	27	11
İdealimdeki meslekti	113	46,1
Ailem istediği için	22	9
Toplumdaki iyi satüsünden dolayı	37	15,1
Para kazandıran garantili bir meslek olmasından dolayı	46	18,8

Ders sunumları ve eğitmen tarafından önerilen ders kaynakları dışında tıpla ilgili kaynakları takip etme konusunda intörnlerin %59,2'si (n=145) tıpla ilgili kaynakları takip ettiklerini belirtmişti. Katılımcıların %93,5'i (n=229) gelecekte Tıpta Uzmanlık Sınavı'na (TUS) girerek uzman olmak istemekteydi. Uzman olmak isteyenlerin %48'i (n=110) cerrahi tıp bilimlerinde, %48,5'i (n=111) dahili tıp bilimlerinde ve %3,5'i (n=8) temel tıp bilimlerinde uzman olmak istediklerini belirttiler. En çok tercih edilen uzmanlık alanı psikiyatri idi (%7,9; n=18). Katılımcıların hiçbirisi uzmanlık alanı olarak anatomiyi tercih etmedi.

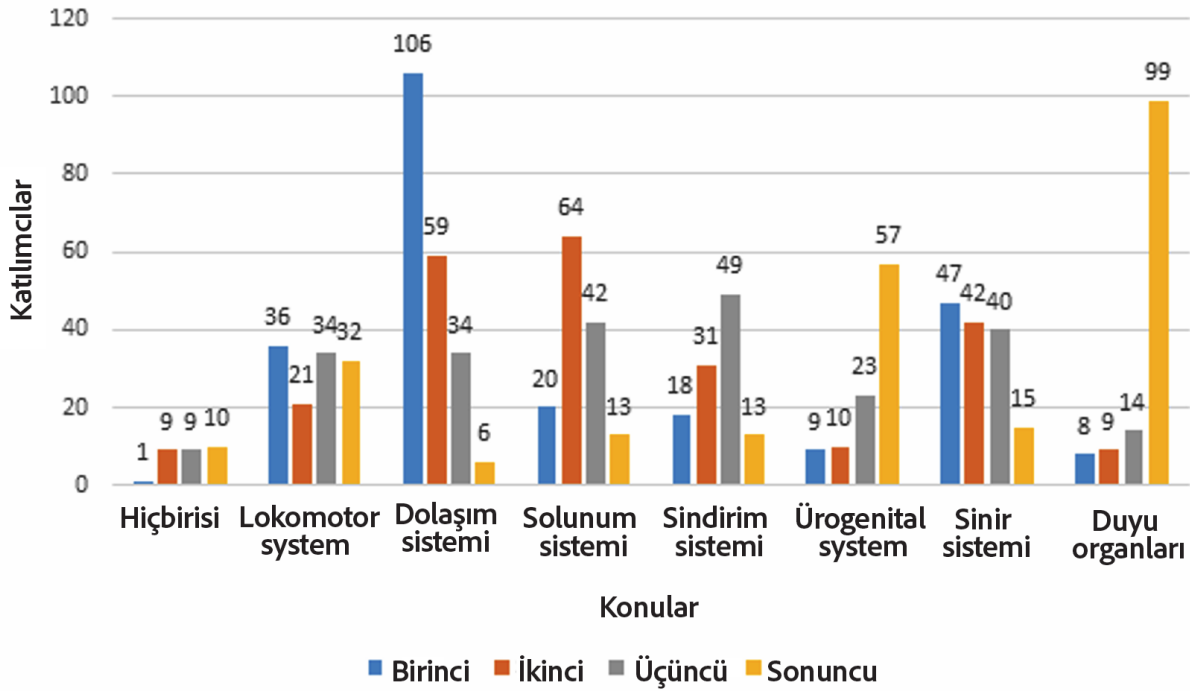
Staj dönemleri boyunca intörnlerin pratikte en çok anatomi bilgisine ihtiyaç duydukları ve rutinde en çok hatırladıkları sistemin dolaşım sistemi olduğu tespit edildi (%43,3, n=106). Katılımcıların staj süresince en çok hatırladıkları konu ise lokomotor sistem oldu (%24,9, n=61) (Şekil 1, Şekil 2).

Katılımcıların anatomiye yönelik tutumları "Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi Tutum Ölçeği" kullanılarak değerlendirildi. Cronbach α değeri 0,88 olarak hesaplandı. Anatomiye yönelik tutum ölçeği puanlarına göre, katılımcıların çoğunluğu (%91,8, n=225) tıp fakültelerinde anatomi derslerinin kaldırılmasına yönelik olumsuz bir tutuma sahipti. Ayrıca, intörnlerin %80,8'i (n=198) anatomi öğrenmenin kendilerini mutlu ettiğini ve %75,92'si (n=186) anatomi bilmeyen bir kişiye hekim demeyeceklerini belirtti. Ayrıca, katılımcıların %94,3'ü (n=231) her stajın başında anatomi bilgilerinin kendilerine hatırlatılması konusunda hemfikir idi. Ayrıca, katılımcıların %31,8'i (n=78) anatominin TUS'den çıkarılmasını desteklerken, %17,6'sı (n=43) doktora için anatomi çalışmaya istekliydi ve %67,3'ü (n=165) anatomiye diğer tıp dersleri için bir temel olarak kabul etmekteydi (Tablo 2). Diğer detaylar Tablo 2'de verilmiştir. Ayrıca, katılımcılar "Anatomi konusundaki teorik ve pratik bilgilerinizi staj uygulamalarınızda ne kadar kullandığınızı düşünüyorsunuz?" sorusunu yaklaşık %45 oranında değerlendirmiştir.

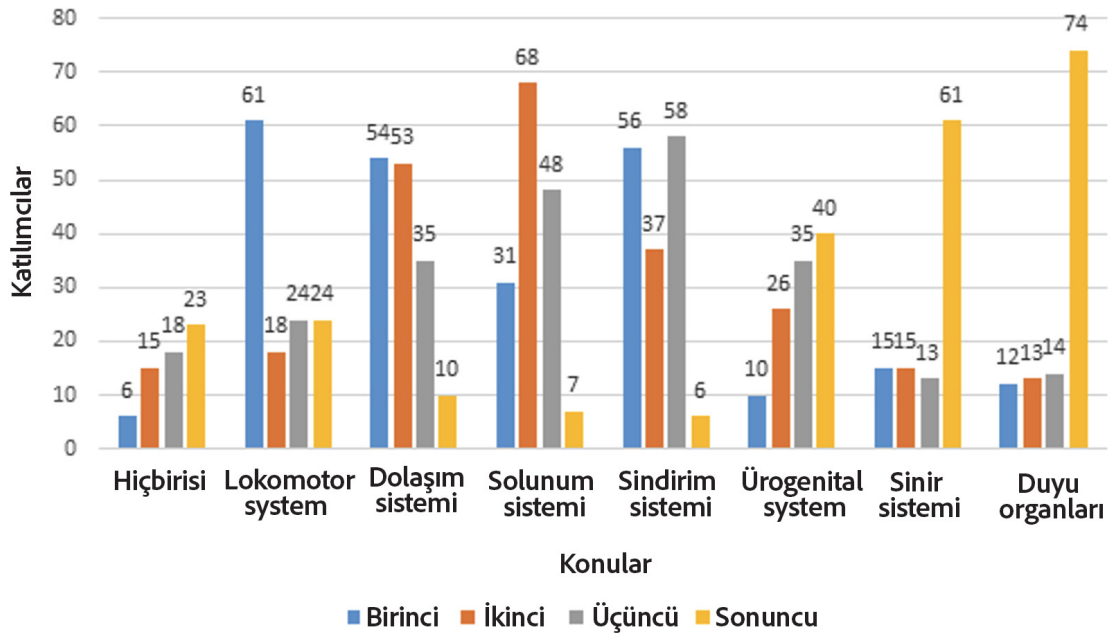
Erkek ve kadın katılımcıların tutumları karşılaştırıldığında iki grubun puanları benzerdi (p=0,878). Ders sunumları ve eğitmen tarafından önerilen materyaller dışındaki kaynakları takip edenlerin tutum puanı (ort $\pm$ SS=3,41 $\pm$ 0,649), etmeyenlere göre (ort $\pm$ SS=3,242 $\pm$ 0,631) daha yüksekti (p=0,035). Tıp fakültesini seçme nedenleri anatomi dersine yönelik tutum puanlarını etkilememiştir (p=0,829). Dahili tıp bilimlerinde uzmanlaşmak isteyenler ile cerrahi tıp bilimlerinde uzmanlaşmak isteyenler benzer tutum puanlarına sahipti (p=0,115) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Anatomi, tıp eğitiminin temelini oluşturan önemli bir bilim dalı olduğu için intörnlerin anatomiye yönelik tutumlarını merak ettik¹. İntörnler, tıp eğitiminin anatomi ve diğer temel bilimlerle ilgili bilgilerini klinik bilgilerle birleştirdikleri bir aşamasında oldukları için bu çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır.



Şekil 1. İntörnlerin anatomi bilgisine en çok ihtiyaç duydukları konuların sıralanması



Şekil 2. İntörnlerin en iyi hatırladıkları anatomi konularının sıralaması

Öğrenciler tıp eğitiminin ilk aşamalarında "sadece dersi geçerek" anatomi dersinde başarılı olduklarını varsaysalar da ilerleyen aşamalarda klinik becerilerini geliştirmek için güçlü anatomi bilgisi edinmeleri kaçınılmazdır. Bu nedenle, öğrencilerin bu

derse yönelik tutumları değişmektedir⁵. Mezun olduktan sonra doktor olarak çalışırken tarama, teşhis ve ameliyatlar gibi güvenli ve güvenilir uygulamalar için anatomi bilgisine ihtiyaç duyarlar^{5,6}.

Tablo 2. İntörnlerin anatomi dersine ilişkin tutumlarının durumu

	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	X ± SS	Tutum skoru
1	164 (67)	61 (24,9)	12 (4,9)	4 (1,6)	4 (1,6)	1,46±0,802	4,54±0,802
2	15 (6,1)	32 (13,1)	77 (31,4)	74 (30,2)	47 (19,2)	3,43±1,124	3,43±1,124
3	10 (4,1)	49 (20)	77 (31,4)	71 (29)	38 (15,5)	3,32±1,085	3,32±1,085
4	114 (46,5)	101 (41,2)	21 (8,6)	6 (2,5)	3 (1,2)	1,71±0,822	4,29±0,822
5	5 (2)	9 (3,7)	58 (23,7)	89 (36,3)	84 (34,3)	3,97±0,956	3,97±0,956
6	5 (2)	15 (6,1)	47 (19,2)	109 (44,5)	69 (28,2)	3,91±0,947	3,91±0,947
7	77 (31,4)	90 (36,8)	48 (19,6)	14 (5,7)	16 (6,5)	2,19±1,138	3,81±1,138
8	121 (49,4)	110 (44,9)	8 (3,3)	3 (1,2)	3 (1,2)	1,6±0,727	4,4±0,727
9	111 (45,3)	91 (37,1)	25 (10,2)	11 (4,5)	7 (2,9)	1,82±0,982	1,82±0,982
10	85 (34,7)	79 (32,3)	41 (16,7)	28 (11,4)	12 (4,9)	2,2±(1,175)	2,2±1,175
11	99 (40,4)	94 (38,4)	40 (16,3)	5 (2)	7 (2,9)	1,89±0,947	1,89±0,947
12	18 (7,3)	24 (9,8)	58 (23,7)	102 (41,6)	43 (17,6)	3,52±1,115	3,52±1,115
13	45 (18,3)	58 (23,7)	60 (24,5)	61 (24,9)	21 (8,6)	2,82±1,239	2,82±1,239
14	20 (8,2)	60 (24,5)	97 (39,6)	50 (20,4)	18 (7,3)	2,94±1,035	2,94±1,035

(1) Kesinlikle Katılmıyorum (2) Katılmıyorum (3) Kısmen Katılmıyorum (4) Katılıyorum (5) Kesinlikle Katılıyorum, SS: Standart sapma

Tablo 3. Hedeflenen alan ile tutum ölçeği arasındaki ilişki

	Gruplar	Medyan	Test istatistiği (H)	p-değeri
Anatomi değeri	Cerrahi tıp bilimleri	3,571	17,343	0,410
	Dahili tıp bilimleri	3,428		
	Cerrahi tıp bilimleri	3,571	-62,772	0,092
Temel tıp bilimleri	4			
Anatomiden nefret etme	Dahili tıp bilimleri	3,428	-80,114	0,012
	Temel tıp bilimleri	4		
	Anatomiden nefret etme	Cerrahi tıp bilimleri	4,5	19,092
Dahili tıp bilimleri		4,25		
Cerrahi tıp bilimleri		4,5	-36,39	0,936
Temel tıp bilimleri	5			
Anatomiye zaman ayırma	Dahili tıp bilimleri	4,25	-55,481	0,183
	Temel tıp bilimleri	5		
	Anatomiye zaman ayırma	Cerrahi tıp bilimleri	2	6,949
Dahili tıp bilimleri		1,666		
Cerrahi tıp bilimleri		2	-65,119	0,128
Temel tıp bilimleri	2,833			
Anatomiye zaman ayırma	Dahili tıp bilimleri	1,666	-72,068	0,029
	Temel tıp bilimleri	2,833		
			Ortalama ± standart sapma	
Tutum skoru	Cerrahi tıp bilimleri	3,438±0,556		0,115
	Dahili tıp bilimleri	3,238±0,677		
	Cerrahi tıp bilimleri	3,438±0,556		0,105
Temel tıp bilimleri	3,991±0,141			
Tutum skoru	Dahili tıp bilimleri	3,238±0,677		0,008
	Temel tıp bilimleri	3,991±0,141		

Bulgularımız, intörn doktorların anatominin önemini kabul etmekle birlikte, bunu bir kariyer alanı olarak değil, seçtikleri uzmanlık alanını destekleyen temel bilgi olarak gördüklerini ortaya koymaktadır.

Yeterli anatomi bilgisine sahip bir doktorun kendine güvendiği ve zor koşullara ya da komplikasyonlara korkmadan katlanabileceği açıktır²¹. Ancak klinik eğitmenleri, öğrencilerin bilgilerinin yetersiz olduğunu düşünmekte ve bunun tehlikeli uygulamalara yol açabileceğinden endişe duymaktadır²². Bazı çalışmalar, öğrencilerin çok azının anatomi bilgisine güvendiğini belirtmektedir^{6,23}. Çalışmamızda, katılımcı öğrencilerin anatomi bilgisi ile klinik uygulamalar arasındaki güven ilişkisini bildikleri varsayılmaktadır, çünkü öğrenciler anatomi öğrenmenin özgüvenlerinin artmasına ve mutlu olmalarına yardımcı olduğunu, yetersiz anatomi bilgisine sahip doktorlara güvenmediklerini ve çoğunun yetersiz anatomi bilgisine sahip doktorları hekim olarak görmediklerini belirtmişlerdir.

Preklinik dönemde öğrencilerin anatomiye bakışı "sadece ders geçmek" iken, klinik dönemde anatominin klinik becerilerin gelişimi için gerekli olduğu görüşü gelişmektedir⁵. Bu dönemde öğrencilerin, eğitimin ilk iki yılında daha fazla anatomi dersine yer verilmesi gerektiğini savundukları vurgulanmaktadır²³. Bazı öğretim elemanları ve öğrenciler bu eğitimin klinik uygulamalarla desteklenmesinin ve hatta staj döneminde hatırlatıcı derslere yer verilmesinin yararlı olacağını düşünmektedir^{15,22}. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve katılımcılar anatomi hatırlatma derslerinin gerekliliğini belirtmişlerdir. Öğrencilerin çoğunluğu, anatomi yardımıyla insan vücudunu tanımanın kendilerini doktor gibi hissettirdiğini ifade etmiştir. Anatomi bilgisi yetersiz olan doktorlara karşı güvensizlik tutumu da bu görüşü kanıtlar niteliktedir.

Ayrıca, intörnler staj deneyimleri sırasında belirli anatomi konularının önemini vurgulamışlardır. En gerekli anatomi konusu dolaşım sistemi, en çok hatırlanan konu ise lokomotor sistemdir. Ayrıca, duyu organları konusu en az hatırlanan anatomi konusudur. En az ihtiyaç duyulan konunun en az hatırlanan konu olduğunu söyleyebiliriz. Turhan'ın¹⁹ fizyoterapi öğrencileri üzerinde yaptığı çalışmada da lokomotor sistem ilk sırada, sinir sistemi ise son sırada yer almıştır. Ancak eğitim sürecindeki ihtiyaçlar hatırlamanın bir belirleyicisi olmayabilir. Öğrenme aşamasında yapıların görselleştirilebilmesi, konunun kavranmasını ve dolayısıyla hatırlama oranını etkilemektedir²⁴. Başka bir deyişle, bir konunun hatırlanması birçok faktörden etkilenen bir kavramdır.

Öğrencilerin anatomiye çalışıp öğrenmeleri ve akılda kalıcı hale getirmeleri için ders kitaplarının yanı sıra videolar, web siteleri vb. gibi birçok kaynak bulunmaktadır⁶. Ayrıca, bölgelerin anatomisini öğretmek için şekil çizme, video izleme gibi birçok iddia edilen öğrenme stratejisi vardır^{1,25,26}. Çalışmamızda, intörnler anatomik şekil çizmeye karşı olumlu bir tutum sergilememiştir. Anatomi videoları izlemek öğrenme için faydalı olsa da çalışmamızdaki intörnlerin anatomi videoları izlemeye yönelik olumlu tutumlara sahip olmadıkları açıktır. Ayrıca, katılımcıların çoğu ders sunumları ve öğretim üyesinin önerdiği kaynaklar dışında farklı kaynakları takip ettiklerini belirtmişlerdir.

Ekstra kaynakları takip eden katılımcılar, anatominin değeri konusunda ekstra kaynakları takip etmeyenlere göre daha olumlu bir tutuma sahiptir. Derse yönelik bu olumlu tutum, katılımcıların derse daha ilgili olmalarının ve daha fazla araştırma yapmalarının bir sonucu olabilir.

Tıp fakültesi öğrencileri mezun olduktan sonra TUS ile dahili, cerrahi veya temel tıp bilimlerinde uzmanlık eğitimi almaktadır. Ayrıca, tıp fakültesi mezunları mezun olduktan sonra doğrudan anatomi alanında doktora yapabilmektedir¹³. Çalışmamızdaki katılımcıların çoğunluğu TUS ile bir alanda uzmanlaşmak istemiş, ancak çok azı temel tıp bilimlerini tercih etmiştir. Cevaplarda hiçbiri anatomi yazmamıştır. Triepels ve ark.⁶ çalışmasında, cerrahi bilimleri tercih eden öğrencilerin cerrahi bilimler dışındaki alanları tercih eden öğrencilere kıyasla anatomiye daha çekici bulduklarını öne sürmüşlerdir. Ancak çalışmamızda cerrahi bilimleri tercih etmek isteyen öğrenciler ile cerrahi bilimler dışındaki alanları tercih etmek isteyen öğrencilerin tutumları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Temel bilimleri tercih eden öğrencilerin tutumları ile dahili bilimleri tercih eden öğrencilerin tutumları arasında da anlamlı bir fark vardır. Temel bilimleri tercih eden öğrencilerin tutumları hem anatomiye verilen değer hem de zaman yaratma konusunda daha olumludur. Ölçeğin genel puanı, temel bilimleri tercih eden öğrencilerin daha olumlu tutumlara sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, tıp fakültesi öğrencileri anatomiye mezuniyet sonrası eğitim olarak ya da TUS aracılığıyla tercih etme konusunda yeterince ilgili değildir. Bu durum gelecekteki çalışmalar için olası bir araştırma konusudur.

Bu çalışmada, öğrencilerin stajları sırasında anatomiye yönelik tutumlarının yanı sıra anatomi bilgisi ve diğer gerekli konularda zorlandıkları sistemler araştırılmıştır. Çalışmamızın güçlü yanı örneklem büyüklüğünün geniş olmasıdır. Bu çalışmada en çok hatırlanan ve en az kullanılan anatomi bilgileri belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın dikey ya da yatay entegrasyon planlayan programlar için sistemlerin dengesini belirlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışma, araştırmaya katılan öğrencilerin cevapları ile sınırlıdır. Çalışmada yer alan katılımcıların cevaplarını dürüstçe verdikleri varsayılmıştır. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı ise Google Forms® anketleri aracılığıyla anketleri dolduramayan öğrencilere genellenememesidir. Ayrıca, intörnlerin farklı bölümlerde staj yaptıkları ve farklı düzeylerde anatomi bilgisine ihtiyaç duyabilecekleri göz ardı edilmiştir.

SONUÇ

Tutum ölçeğinin ilk bölümü katılımcıların anatomiye verdikleri değerle ilgiliydi ve bu bölümdeki ifadelerle yönelik olumlu tutumları vardı. En çok hemfikir oldukları konu ise hatırlatma derslerinin gerekliliğiydi. İkinci bölüm anatomiden nefret etmeyi değerlendiriyordu ve öğrencilerin bu bölüme yönelik tutumları olumluydu. Üçüncü bölüm anatomiye zaman ayırma isteğini değerlendirmektedir. Katılımcılar anatomiye zaman ayırma konusunda çok istekli değildi. Öğrencilerin en iyi hatırladıkları konular ile en çok bilgiye ihtiyaç duydukları konular arasında bir örtüşme vardı. Duyu organları en az hatırladıkları ve en az bilgiye ihtiyaç duydukları konulardı. En çok bilgiye ihtiyaç duydukları sistem dolaşım sistemi; en iyi hatırladıkları sistem ise lokomotor sistem olmuştur. Katılımcıların klinikte en çok ihtiyaç duydukları konuları daha iyi hatırladıkları görülmüş, intörnlerin ortak fikri ise hatırlatma derslerinin mutlaka gerekli olduğu yönünde olmuştur. Bu çalışma sadece intörnlere odaklanırken, öncelikle onların anatomi eğitimine ilişkin algılarını ortaya koymaktadır. Etkiyi artırmak için, bu algılar ile kariyer/uzmanlık seçimleri (örn. cerrahi veya radyoloji) arasındaki bağlantıları araştırmak veya anatomi bilgisindeki belirli güçlü veya zayıf yönleri belirlemek müfredat tasarımına önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Etik onay Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 01, tarih: 16.05.2023).

Hasta Onayı: Bu çalışmada gönüllü onayı, Google Forms aracılığıyla online olarak alınmış ve katılımcıların onaylarını belirtmeleri için zorunlu bir onay kutusu kullanılmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.A., M.K., B.T., Dizayn: M.A., M.K., B.T., Veri Toplama veya İşleme: M.A., M.K., B.T., Analiz veya Yorumlama: M.A., M.K., B.T., Literatür Arama: M.A., M.K., B.T., Yazan: M.A., M.K., B.T.

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

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Nadeak B, Naibaho L. Investigating the effect of learning multimedia and thinking style preference on learning achievement on anatomy at Universitas Kristen Indonesia. Paper presented at the Journal of Physics: Conference Series. 2019;1387:012116.
2. Darras KE, Spouge R, Hatala R, Nicolaou S, Hu J, Worthington A, et al. Integrated virtual and cadaveric dissection laboratories enhance first year medical students' anatomy experience: a pilot study. BMC Med Educ. 2019;19:366.
3. Ajemigbitse AA, Omole MK, Ezike NC, Erhun WO. Assessment of the knowledge and attitudes of intern doctors to medication prescribing errors in a Nigeria tertiary hospital. J Basic Clin Pharm. 2013;5:7-14.
4. Can MA. Development of an anatomy attitude scale for medical school students and analysis of their attitudes. JESEH. 2022;8:187-99.
5. Gorgich EAC, Sarbishegi M, Barfroshan S, Abedi A. Medical students knowledge about clinical importance and effective teaching methods of anatomy. Shiraz E-Med J. 2017;18:e14316.
6. Triepels CPR, Koppes DM, Van Kuijk SMJ, Popeijus HE, Lamers WH, van Gorp T, et al. Medical students' perspective on training in anatomy. Ann Anat. 2018;217:60-5.
7. Ellis H. Medico-legal litigation and its links with surgical anatomy. Surgery (Oxford). 2002;20(8):i-ii.
8. Şenol Y, Aktekin M. Tıp eğitiminde entegrasyon. Tıp Eğitimi Dünyası. 8-13:51;2003.
9. Aslan C, Kan A. A study on developing attitude scale towards assistive technologies. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2017;17:48-63.
10. Crano WD, Prislin R. Attitudes and persuasion. Annu Rev Psychol. 2006;57:345-74.
11. Ajzen I, Fishbein M, Lohmann S, Albarracín D. The influence of attitudes on behavior. Basic principles. 2018;1:197-255.
12. Onderoglu S, Ilgi S, Yuksel MT, Arican RY, Tosun O, Birkollu SS, et al. The attitude of undergraduate students towards anatomy course at near east university. J. Ponte. 2017;73:254-265.
13. Cetkin M, Turhan B, Bahsi I, Kervancioglu P. The opinions of medicine faculty students about anatomy education. Eur J Ther. 2016;22:82-8.
14. Sindel M, Şenol Y, Gürpınar E. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde anatomi eğitiminin öğrenciler tarafından değerlendirilmesi. TED. 2008;28:31-6.
15. Arı İ, Şendimir E. Anatomi eğitimi üzerine öğrenci görüşleri. Uludağ Tıp Derg. 2003;29:11-4.
16. Tuygar Ş, Kuş İ, Saygılı Ö, Özcan E, Gülcen B. Tıp Fakültesi öğrencilerinin anatomi eğitimine yönelik memnuniyet düzeyleri ve ilgili değişkenlerin incelenmesi. TED. 2015;14:5-14.
17. Eagleton S. An exploration of the factors that contribute to learning satisfaction of first-year anatomy and physiology students. Adv Physiol Educ. 2015;39:158-66.
18. Herrmann G, Woermann U, Schlegel C. Interprofessional education in anatomy: learning together in medical and nursing training. Anat Sci Educ. 2015;8:324-30.
19. Turhan B. Physiotherapy and rehabilitation students' opinions on anatomy education: a cross-sectional survey study. Physiother Q. 2020;28:46-51.
20. Hu Lt, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. Struct Equ Modeling. 1999;6:1-55.

21. Koppes DM, Vesseur MAM, Schepens-Franke AN, Kruitwagen RFPM, Notten KJB, Scheele F. Anatomy in the daily practice of the gynecologist, essential or just window dressing? *Anat Sci Educ.* 2023;16:497-503.
22. Waterston SW, Stewart IJ. Survey of clinicians' attitudes to the anatomical teaching and knowledge of medical students. *Clin Anat.* 2005;18:380-4.
23. Bhangu A, Boutefnouchet T, Yong X, Abrahams P, Joplin R. A three-year prospective longitudinal cohort study of medical students' attitudes toward anatomy teaching and their career aspirations. *Anat Sci Educ.* 2010;3:184-90.
24. Kramer B, Soley JT. Medical students perception of problem topics in anatomy. *East Afr Med J.* 2002;79:408-14.
25. Alsaid B, Bertrand M. Students' memorization of anatomy, influence of drawing. *Morphologie.* 2016;100:2-6.
26. Nadeak B, Naibaho L. Video-based learning on improving students' learning output. *PalArch's J. Archaeol.* 2020;17:44-54.

Ek 1. Anatomi Tutum Ölçeği

(1) Kesinlikle Katılmıyorum (2) Katılmıyorum (3) Kısmen Katılıyorum (4) Katılıyorum (5) Kesinlikle Katılıyorum

Maddeler	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1. Ben sağlık bakanı olsaydım, tıp fakültelerinden anatomi dersini kaldırırdım.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2. Anatomi öğrenmek beni mutlu ediyor.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3. Anatomi bilmeyen bir kişiye hekim demem.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
4. En gereksiz derslerin bir listesi yapılırsa, anatomi en üst sırada yer alırdı*.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5. Anatomi bilgisi her eğitimin başında hatırlatılmalıdır.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
6. İnsan vücudunu "anatomi" yardımıyla tanımak kendimi bir doktor gibi hissetmemi sağlıyor	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
7. Yetkili olsaydım, anatomi ile ilgili bilgileri TUS çıkarırdım*.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
8. Bir tıp eğitimi planlayıcısı olsaydım, anatomiye sadece seçmeli bir ders olarak önerirdim*.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
9. Mezun olduktan sonra doktoramı anatomi alanında yapmak istiyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
10. Anatomik figürler çizmek beni mutlu ediyor.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
11. Boş zamanlarımda anatomi videoları izliyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
12. Pratik anatomi dersleri ilginçtir.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
13. Öğretim üyelerimiz sayesinde anatomiye sevdim.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
14. Diğer tıp derslerinin temeli anatomidir.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
TUS: Tıpta uzmanlık sınavı					



18-25 Yaş Arası Genç Erişkinlerde Quadriceps Açısının Yürüme Paternine Etkisi

The Effect of the Quadriceps Angle on the Gait Pattern in Young Adults Aged 18-25 Years

İD Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN¹, İD Oğuz TAŞKINALP², İD Enis ULUÇAM²

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Quadriceps açısı (Q açısı), patella'ya uygulanan çekim kuvvetlerin yönü ve büyüklüğü hakkında bilgi verdiğinden diz eklemini ilgilendiren patolojilerin öngörüsü, tanısı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Spina iliaca anterior superior ile patella orta noktası arasındaki çizgi ve tuberositas tibiae ile patella orta noktası arasındaki çizgiler arasında ölçülür. Çalışmamızda diz ekleminin anatomik yapılarının dizilimi hakkında bilgi veren bu açı ile alt ekstremitenin önemli fonksiyon gösterdiği yürüme ve statik denge arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza katılan 18-25 yaş aralığında 106 kadın ve 105 erkek sağlıklı gönüllünün boy ve kilo ölçümü yapıldı, ayakta ve supin pozisyonlarda gonyometre ile bilateral Q açıları ölçüldü. Yürüyüş ve statik denge analizleri için kuvvet platformu Zebris® FDM System Type FDM 1,5 ve WinFDM bilgisayar programı kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20 programı kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Yapılan değerlendirmeler neticesinde Q açısı ile yürüyüş analizi parametreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Yürüyüş analizi yapılarak ulaşılan yer tepkime kuvvet parametreleri ve kelebek diyagramı parametreleri ile statik denge analizi parametrelerinden bazılarının Q açısı ile zayıf ya da orta düzeyde ilişkili olduğu görüldü. Q açısı ile ilişkili bulunan parametreler sağ veya sol tarafa, cinsiyete, Q açısı ölçüm yöntemine göre sınıflandırılabilir bir düzen sergilemedi.

Sonuç: Q açısının yürüme paterni ile ilişkisinin aydınlatılması için kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve araştırmamızın Q açısının, yürüme ve denge ile arasındaki ilişkiyi incelemesi açısından öncü bir çalışma olarak literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Quadriceps açısı, Q açısı, yürüyüş analizi

ABSTRACT

Aim: The Quadriceps angle (Q angle) is used for the prediction, diagnosis, and follow-up of pathologies of knee joint. It gives information about the direction and size of forces applied to the patella. It is described as the angle formed by lines drawn from anterior superior iliac spine to the midpoint of the patella, and from the midpoint of the patella to tibial tuberosity. It gives information about the alignment of anatomical structures of the knee joint. We aimed to investigate the effects of Q angle upon gait and static balance.

Materials and Methods: A sample of 106 female and 105 male healthy subjects at age 18-25 years participated in our study. After noting their height and weight, bilateral Q angles were measured with goniometer in standing and supine positions. The force platform Zebris® FDM System Type FDM 1.5 and the WinFDM computer program were used for the gait and stance analysis. SPSS 20 program was used for statistical analysis of the obtained data. Statistical significance limit was determined as $p < 0.05$.

Results: We assessed that there was no significant relationship between Q angle and gait analysis parameters. We observed that some of ground reaction force parameters and the butterfly diagram parameters obtained through the gait analysis as well as some of the stance analysis parameters

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: zyilmazer@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1144-382X

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Yilmazer Kayatekin AZ, Taşkınalp O, Uluçam E. The effect of the quadriceps angle on the gait pattern in young adults aged 18-25 years. Nam Kem Med J. 2025;13(1):38-46

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 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.



were weak or moderately related to the Q angle. Parameters related to the Q angle did not show a pattern that would be classified by the Q angle measurement method or by the side or by the gender.

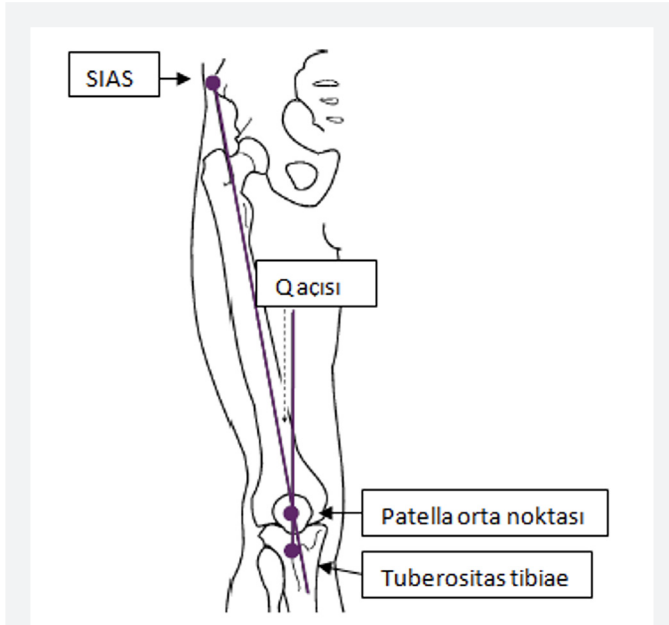
Conclusion: We think that it is necessary to conduct more extensive research in order to clarify the relationship between Q angle and walking pattern. We suggest that our research will contribute to the literature as a pioneering study in terms of the relationship between the Q angle and gait analysis as well as the stance analysis.

Keywords: Quadriceps angle, Q angle, gait analysis

GİRİŞ

Spina iliaca anterior superior (SIAS) ile patellanın orta noktasından geçen çizgi ve tuberositas tibiae ile patellanın orta noktasından geçen çizgi arasında oluşan dar açı (Şekil 1), Quadriceps (Q) açısı olarak adlandırılır^{1,2}. Q açısı, patellaya proksimal ve distal yönden etki eden kuvvetler arasındaki açıyı temsil eder³ ve patellar tendona iletilen ekstansiyon kuvvetinin vektörel yönelimini ifade eder^{1,2,4,5}.

Q açısının normal değer aralığı erkeklerde 10-14°; kadınlarda 15-23° arasında bulunmuştur⁶. Açıdaki farklılıkların kişinin boyu veya kas gücü ile ilişkili olabileceği söylenmiştir⁷⁻¹⁰. Ayrıca, Q açısı ölçüm pozisyonundan etkilenir; supin pozisyonda ölçülen değerler, ayakta ölçülenlere göre 0,2-1,3° daha düşük bulunmuştur¹⁰⁻¹³. Ek olarak, diz ekstansiyon sırasında musculus (m.) quadriceps femoris kasının kasılması patellayı laterale kaydırarak Q açısında artışa neden olurken, diz fleksiyona geçtiğinde tibianın iç rotasyonu ile Q açısı azalır^{10,12,13}. Ölçüm sırasında ayağın pozisyonunun da Q açısını etkilediği bilinmektedir².



Şekil 1. Quadriceps açısı⁶

SIAS: Spina iliaca anterior superior, Q: Quadriceps

Artan Q açısı, patellaya uygulanan lateral çekim kuvvetini artırarak patellofemoral eklem üzerindeki basıncı yükseltir¹⁴⁻¹⁶. Bu durum ilerleyen zamanda patellofemoral ağrı ve eklem kıkırdağı dejenerasyonuna neden olabilir¹⁷⁻¹⁹.

Bununla birlikte, patellofemoral eklem, yürüme sırasında diz eklemi biyomekanikliğinin önemli bir parçasıdır. Diz ekstansiyonu ve fleksiyonu sırasında patellanın doğru konumda kalmasının, bacak hareketlerinin koordinasyonunda ve alt ekstremitenin ürettiği kuvvetlerin etkin bir şekilde aktarılmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumun yürümeye etkisi yürüme analizi yöntemiyle incelenebilir. Çünkü yürüme analizi, çeşitli ölçüm sistemleri kullanılarak yürüme döngülerini objektif olarak değerlendirme imkânı sunmaktadır²⁰⁻²².

Bu araştırma, Q açısının yürüme mekanikleri üzerindeki etkisinin detaylı bir şekilde incelenmesini sağlayarak, mevcut literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı hedeflemektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar, Q açısının statik ölçümlerine ve patellofemoral ağrı ya da diz eklemi biyomekanikliği ile ilişkisine odaklanmıştır^{1,2,14}. Ancak, Q açısının dinamik süreçlerde, özellikle yürüme sırasında nasıl değiştiği ve bu değişimlerin yürüme döngüsünün farklı evrelerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu araştırma, statik Q açısı ölçümleri ile dinamik yürüme analizlerini bir araya getirerek, klinik değerlendirme ve tedavi protokollerinde yeni bir bakış açısı sunabilir. Bu sayede, bireylerin yürüme bozukluklarının veya diz eklemi patolojilerinin erken teşhisinde Q açısı ölçümünün kullanılabilirliği artırılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 18-25 yaş arasında 105 erkek ve 106 kadın toplam 211 sağlıklı gönüllü katıldı. Ölçümlere başlamadan önce Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alındı (karar no: 04/03, tarih: 01.03.2017). Lokomotor sistemi etkileyen akut ya da kronik hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmedi. Tüm ölçümleri aynı araştırmacı günün aynı saatleri içinde (15.00-17.00) kaydetti. Gönüller bilgilendirildi ve onamları alındıktan sonra imzaladıkları bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun bir örneği de kendilerine verildi. Q açısı ayakta ve supin pozisyonda ölçüldü. Denekler ayakta, dik pozisyonda ve ayaklar nötral pozisyonda iken SIAS, patella orta noktası ve tuberositas tibiae palpasyon ile bulunarak işaretlendi ve bu noktalardan geçen hatlar arasındaki dar açı gonyometre ile ölçüldü. Ölçüm sırasında

deneklerden m. quadriceps femoris'i kasmamaları istendi. Ölçümler her iki taraf için de iki dakika ara ile üç kez tekrarlandı ve ortalama değer kayıt edildi. Ayakta ölçüm yapıldığında parmak uçlarının tam karşıyı gösterir doğrultuda olması sağlandı, supin pozisyonunda ölçüm yapılırken ayak rotasyonunu önlemek için pasif destek verildi.

Yürüme analizi için kuvvet platformu Zebris®, FDM System Type FDM 1,5 ve WinFDM bilgisayar programı kullanıldı. Gönüllülerden ayakta dik durumda, gözleri açık, baş tam karşıya bakacak pozisyonunda, kolları vücudun iki yanında serbestçe salınırken kendi normal yürüme hızları ile yürümeleri istendi. Yürüyüş analizi her denek için üç kez tekrarlanarak ortalama değerler kayıt edildi. Yürüyüş analizi ile elde edilen veriler; zaman, mekan, zaman-faz ve uzay-zaman olarak belirlenen

başlıklar altında değerlendirildi^{20,21}. Yürüyüş analizi sonucu elde edilen ve çalışmamızda kullanılan parametreler Tablo 1'de açıklanmıştır.

İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS for Windows 20.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov normallik testi verilerin normal dağılıma uyduğunu gösterdiğinden gruplar arası istatistiksel analiz Student t-testi ile yapıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi.

Q açısının yürüme ve denge parametreleri ile ilişkisinin karşılaştırılması için Spearman korelasyon testi yapıldı. Spearman korelasyon katsayısı, 0-0,24 aralığında zayıf ilişkili, 0,25-0,49

Tablo 1. Yürüyüş analizi ile elde edilen parametreler²⁰

Zaman parametreleri	Adım zamanı (s)	Bir taraftaki ayağın zemine ilk temasından diğer ayağın zemine ilk temasına dek geçen süredir. Sağ adım süresi ve sol adım süresi olarak ifade edilir.
	Çift adım zamanı (s)	Aynı taraftaki ayağın birbirini izleyen iki ilk yere teması arasında geçen zamandır.
Mekan parametreleri	Adım uzunluğu (cm)	Yürüme doğrultusunda birbirini izleyen iki ayağın topukları arasındaki uzaklıktır. Aynı tarafa ait birbirini izleyen iki topuk arasındaki uzaklık ise çift adım uzunluğu olarak adlandırılır. Bir yürüme döngüsü ise birbirini izleyen farklı taraflara ait adımları içerir.
	Adım genişliği (cm)	İki tarafın dikey eksenleri arasındaki dikey eksenler arasındaki mesafedir. Dikey eksenler articulatio (art.) talocruralis ya da calcaneus'un ortasından geçer.
	Ayak rotasyonu (°)	Yürüme yönü ile ayağın uzun aksı arasında ölçülen açıdır.
Uzay-zaman parametreleri	Yürüme hızı (cm/s)	Yürünen uzaklık, yürüme zamanına bölünerek elde edilir. Çift adım uzunluğu kadans ile çarpılıp, ikiye bölünerek de hesaplanabilir.
	Kadans (tempo) (adım/dakika)	Bir dakikada atılan toplam adım sayısıdır.
Zaman-faz parametreleri	Sağ-sol basma (%YD)	Ayak topuğunun zemine ilk teması ile başlayıp aynı ayağın parmaklarının zeminden teması kesilene dek süren evreye duruş fazı denir. Bir yürüme evresinde ağırlık bu fazda taşınmaktadır. Bu fazın süresi duruş süresi olarak ifade edilir.
	Sağ-sol yüklenme (%YD)	Duruş fazı içerisinde, birinci çift destek evresi başlayana kadar geçen zamanın yürüme döngüsüne oranıdır.
	Sağ-sol salınım öncesi (%YD)	Bir taraftaki ayağın topuğunun zemine ilk teması ile diğer taraftaki ayağın parmaklarının yerden kaldırılmasına kadar geçen evredir.
	Sağ-sol salınım fazı (%YD)	Ayak parmaklarının yerden ayrılması ile başlayan ve aynı ayak topuğunun yere ilk değdiği ana kadar geçen sürenin tüm döngüye oranıdır.
	Sağ-sol tek destek (%YD)	Sadece bir taraftaki ayağın zemine temas ettiği fazdır. Diğer taraftaki ayağın zemine son temasından itibaren aynı ayağın parmaklarının yere bir sonraki ilk temasına kadar süren evredir.
	Toplam çift destek (%YD)	Bir yürüme döngüsü içerisinde, her iki ayağın da zemine temas ettiği iki dönem süresinin toplamıdır.
Kelebek diyagramı parametreleri	Yürüme çizgisi uzunluğu	İki tarafa ait zemine temaslar ayrı ayrı incelendiğinde, bir tarafa ait basınç merkezlerini gösteren çizgi uzunluğuna ait ortalama değerdir. Sadece bir tarafın adımlarında kaydedilen maksimum tepe basıncı ilerleyişini gösterir. Kelebek diyagramı ekranından kaynaklanmayan tek parametredir.
	Tek destek çizgisi	Ayak tabanlarının zemine temaslarının tamamı değerlendirilerek, basıncın ilerleyişini gösteren çizgilerin ortalama uzunluğudur.
	Ön-arka pozisyon	Tüm adımlar için, kelebek diyagramı ekranında basınç merkezlerinin kesişim noktasının öne ve arkaya kaymasını ifade eder.
	Ön-arka değişkenlik	Ön-arka pozisyonun standart sapma değerini ifade eder.
YD: Yürüyüş döngüsü		

aralığında orta ilişkili, 0,50-0,74 aralığında iyi ilişkili, 0,75-1,00 aralığında güçlü ilişkili olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek verilerin sınır değeri olarak $p<0,05$ değeri seçildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan gönüllülere ait antropometrik veriler incelendiğinde kadınlar ve erkeklerin ortalama boy uzunlukları, vücut ağırlıkları ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) ancak Q açısı değerlerinin anlamlı farklılığı olmadığı görüldü (Tablo 2).

Gönüllülerin yürüme parametreleri ile Q açısı değerleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Kadınlarda hesaplanan Q açısı ortalama verileri ile yer tepkime kuvvetleri parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Erkeklerde ise sol dizde hem supin hem de ayakta ölçülen Q açısı ortalama değerleri ile sağ ayağın F1 maks ile sol ayağın F1 maks ve F2 maks ortalama değeri arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Erkeklerin sağ dizde ayakta ölçülen Q açısı ortalama değeri ile sol ayağın F1 maks ortalama değeri arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 2. Antropometrik veriler, quadriceps açısı değerleri ve yürüyüş analizi parametreleri

		Kadın (n=106) ort $\pm$ SS	Erkek (n=105) ort $\pm$ SS	p-value
Antropometrik veriler	Yaş (yıl)	19,23 $\pm$ 1,34	19,38 $\pm$ 1,42	0,418
	Boy (cm)	164,62 $\pm$ 5,64	179,19 $\pm$ 5,96	0,0001*
	Kilo (kg)	60,00 $\pm$ 9,38	75,75 $\pm$ 10,47	0,0001*
	VKİ (kilo/boyx2)	22,16 $\pm$ 3,11	23,46 $\pm$ 3,02	0,002*
Q açısı değerleri	Q açısı, supin, sağ (°)	15,14 $\pm$ 2,36	15,17 $\pm$ 2,44	0,932
	Q açısı, supin, sol (°)	15,05 $\pm$ 2,20	14,70 $\pm$ 2,43	0,223
	Q açısı, ayakta, sağ (°)	15,51 $\pm$ 2,27	15,42 $\pm$ 2,56	0,486
	Q açısı, ayakta, sol (°)	15,37 $\pm$ 2,21	15,02 $\pm$ 2,52	0,184
Yürüme Analizi Parametreleri	Sol ayak rotasyonu (°)	6,23 $\pm$ 4,12	10,86 $\pm$ 4,77	0,0001*
	Sağ ayak rotasyonu (°)	7,54 $\pm$ 3,62	13,00 $\pm$ 4,59	0,0001*
	Adım genişliği (cm)	9,70 $\pm$ 2,67	14,35 $\pm$ 3,36	0,0001*
	Sol adım uzunluğu (cm)	61,34 $\pm$ 5,21	63,44 $\pm$ 6,70	0,026*
	Sağ adım uzunluğu (cm)	61,43 $\pm$ 5,24	64,07 $\pm$ 6,37	0,003*
	Çift adım uzunluğu (cm)	122,60 $\pm$ 10,13	127,10 $\pm$ 12,80	0,012*
	Sol adım zamanı (sn)	0,86 $\pm$ 0,35	0,94 $\pm$ 0,23	0,041*
	Sağ adım zamanı (sn)	0,91 $\pm$ 0,29	0,96 $\pm$ 0,19	0,102
	Çift adım zamanı (sn)	1,00 $\pm$ 0,00	2,27 $\pm$ 12,98	0,315
	Sol basma fazı (%)	62,50 $\pm$ 1,73	62,84 $\pm$ 1,52	0,107
	Sağ basma fazı (%)	63,33 $\pm$ 1,50	63,07 $\pm$ 1,58	0,295
	Sol yüklenme (%)	12,92 $\pm$ 1,33	12,85 $\pm$ 1,47	0,823
	Sağ yüklenme (%)	12,62 $\pm$ 1,66	12,63 $\pm$ 1,45	0,617
	Sol tek destek (%)	36,97 $\pm$ 1,56	37,36 $\pm$ 1,59	0,120
	Sağ tek destek (%)	37,70 $\pm$ 1,69	37,50 $\pm$ 1,54	0,218
	Sol salınım öncesi (%)	37,50 $\pm$ 1,73	37,16 $\pm$ 1,52	0,107
	Sağ salınım öncesi (%)	36,70 $\pm$ 1,50	36,73 $\pm$ 2,59	0,402
	Toplam çift destek (%)	25,71 $\pm$ 3,94	25,25 $\pm$ 2,75	0,868
	Kadans (adım/dakika)	54,89 $\pm$ 3,59	51,95 $\pm$ 4,13	0,0001*
	Hız (km/saat)	3,96 $\pm$ 0,55	3,96 $\pm$ 0,68	0,815

Tablo 2. Devamı

		Kadın (n=106) ort ± SS	Erkek (n=105) ort ± SS	p-value
YTK Parametreleri	F1 maks Sağ (N)	604,60±112,70	768,53±147,94	0,0001*
	F1 maks Sol (N)	628,93±112,90	800,10±148,33	0,0001*
	F2 maks Sağ (N)	652,54±112,05	811,36±129,19	0,0001*
	F2 maks Sol (N)	666,26±107,49	824,82±127,17	0,0001*
	T1 maks Sağ (sn)	0,19±0,07	0,20±0,051	0,3920
	T1 maks Sol (sn)	0,19±0,04	0,20±0,05	0,5480
	T2 maks Sağ (sn)	0,51±0,06	0,54±0,052	0,0020*
	T2 maks Sol (sn)	0,52±0,04	0,55±0,05	0,0001*
Kelebek Diyagramı Parametreleri	Yürüme çizgisi uzunluğu, sol (mm)	211,82±13,33	233,31±18,69	0,0001*
	Yürüme çizgisi uzunluğu, sağ (mm)	209,16±15,45	232,15±17,79	0,0001*
	Tek destek çizgisi, sol (mm)	132,53±16,19	141,77±14,55	0,0001*
	Tek destek çizgisi, sağ (mm)	133,02±13,41	141,73±14,78	0,0001*
	Ön-arka pozisyon (mm)	6,25±6,48	6,00±3,77	0,1780

Student t-test, VKİ: Vücut kitle indeksi, YTK: Yer tepkime kuvvetleri, ort: ortalama, SS: Standart sapma, *: p<0.05

Tablo 3. Quadriceps açısı ile yürüyüş analizi verilerinin korelasyonu

Yürüme analizi parametreleri			Kadın (n=106) ort ± SS				Erkek (n=105) ort ± SS			
			Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)	Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)
Ayak rotasyonu (°)	Sol	r	-0,042	-0,099	-0,084	-0,105	-0,087	-0,140	-0,088	-0,094
		p	0,667	0,313	0,393	0,283	0,377	0,153	0,374	0,341
	Sağ	r	0,049	0,082	0,104	0,134	-0,008	0,005	0,068	0,051
		p	0,617	0,403	0,289	0,169	0,937	0,960	0,491	0,604
Adım genişliği (cm)		r	0,014	-0,002	-0,021	-0,027	-0,080	-0,088	-0,006	0,011
		p	0,889	0,984	0,829	0,785	0,418	0,370	0,955	0,910
Adım uzunluğu (cm)	Sol	r	0,113	0,043	0,078	0,073	0,043	-0,024	-0,036	-0,067
		p	0,250	0,661	0,428	0,455	0,661	0,808	0,719	0,498
	Sağ	r	0,131	0,074	0,086	0,093	0,036	-0,011	-0,005	-0,055
		p	0,181	0,450	0,381	0,342	0,712	0,909	0,963	0,578
Çift adım uzunluğu (cm)		r	0,121	0,058	0,083	0,083	0,054	0,004	-0,009	-0,041
		p	0,215	0,558	0,397	0,399	0,588	0,970	0,930	0,681
Adım zamanı (sn)	Sol	r	-0,071	-0,056	-0,061	-0,062	0,009	0,035	0,026	0,103
		p	0,467	0,570	0,532	0,526	0,928	0,719	0,792	0,298
	Sağ	r	-0,033	-0,089	-0,126	-0,123	0,092	0,084	0,051	0,102
		p	0,736	0,364	0,198	0,210	0,350	0,392	0,608	0,301
Çift adım zamanı (sn)		r	-0,049	-0,024	-0,048	-0,051	0,067	0,077	0,055	0,100
		p	0,620	0,805	0,524	0,605	0,498	0,434	0,578	0,308
Basma fazı (%)	Sol	r	0,104	0,086	0,157	0,130	-0,055	-0,047	-0,033	-0,014
		p	0,288	0,382	0,109	0,182	0,579	0,636	0,741	0,887
	Sağ	r	-0,047	0,011	-0,032	-0,007	0,006	0,015	0,002	0,082
		p	0,630	0,909	0,741	0,945	0,951	0,876	0,983	0,407

Tablo 3. Devamı

Yürüme analizi parametreleri			Kadın (n=106) ort ± SS				Erkek (n=105) ort ± SS			
			Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)	Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)
Yüklenme (%)	Sol	r	-0,033	-0,005	0,015	0,021	0,051	0,044	0,043	0,101
		p	0,735	0,962	0,877	0,835	0,607	0,659	0,664	0,307
	Sağ	r	0,094	0,110	0,137	0,154	-0,092	-0,088	-0,085	-0,027
		p	0,336	0,261	0,162	0,116	0,350	0,373	0,387	0,82
Tek destek (%)	Sol	r	0,015	-0,037	-0,018	-0,052	-0,068	-0,060	-0,046	-0,124
		p	0,877	0,703	0,852	0,596	0,492	0,544	0,643	0,207
	Sağ	r	-0,054	-0,041	-0,085	-0,093	0,065	0,071	0,028	0,005
		p	0,583	0,675	0,389	0,341	0,510	0,470	0,778	0,957
Salınım öncesi (%)	Sol	r	-0,104	-0,086	-0,157	-0,130	0,055	0,047	0,033	0,014
		p	0,288	0,382	0,109	0,182	0,579	0,636	0,741	0,887
	Sağ	r	0,043	-0,017	0,025	0,001	-0,007	-0,014	-0,004	-0,080
		p	0,662	0,866	0,799	0,994	0,947	0,889	0,964	0,415
Toplam çift destek (%)		r	0,063	0,101	0,108	0,120	-0,014	-0,030	-0,014	0,038
		p	0,522	0,301	0,272	0,221	0,887	0,764	0,884	0,699
Kadans (adım/dakika)		r	0,046	0,026	0,048	0,056	-0,075	-0,088	-0,054	-0,102
		p	0,639	0,792	0,624	0,566	0,447	0,374	0,582	0,300
Hız (km/saat)		r	0,089	0,008	0,066	0,050	-0,059	-0,057	-0,089	-0,129
		p	0,365	0,938	0,502	0,614	0,551	0,565	0,368	0,190
Spearman korelasyon, ort: ortalama, SS: Standart sapma, r: Spearman Korelasyon katsayısı; 0-0,24 zayıf, 0,25-0,49 orta, 0,50-0,74 iyi, 0,75-1,00 güçlü korelasyon, Q: Quadriceps										

Tablo 4. Quadriceps açısı ve kelebek diyagramı verilerinin korelasyonu

YTK parametreleri			Kadın (n=106) ort ± SS				Erkek (n=105) ort ± SS			
			Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)	Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)
F1 maks (N)	Sağ	r	0,139	0,138	0,128	0,122	-0,174	-0,254	-0,139	-0,222
		p	0,155	0,159	0,190	0,212	0,076	0,009*	0,159	0,023*
	Sol	r	0,065	0,044	0,031	0,033	-0,182	-0,271	-0,228	-0,268
		p	0,507	0,651	0,752	0,737	0,062	0,005*	0,019	0,006*
F2 maks (N)	Sağ	r	0,127	0,121	0,111	0,127	-0,061	-0,157	-0,62	-0,136
		p	0,196	0,215	0,257	0,193	0,539	0,110	0,528	0,166
	Sol	r	0,027	0,017	0,003	0,034	-0,106	-0,212	-0,145	-0,211
		p	0,785	0,862	0,979	0,733	0,280	0,030*	0,141	0,031*
T1 maks (sn)	Sağ	r	-0,057	-0,032	-0,054	-0,063	0,030	0,057	0,018	0,052
		p	0,560	0,747	0,581	0,520	0,760	0,566	0,858	0,601
	Sol	r	0,001	-0,024	-0,036	-0,050	0,031	0,035	0,045	0,092
		p	0,991	0,809	0,714	0,612	0,752	0,719	0,649	0,352
T2 maks (sn)	Sağ	r	0,045	0,056	0,067	0,038	0,065	0,074	0,039	0,087
		p	0,647	0,569	0,496	0,696	0,507	0,452	0,691	0,380
	Sol	r	-0,021	0,015	-0,002	0,011	0,151	0,152	0,150	0,180
		p	0,834	0,878	0,986	0,913	0,124	0,121	0,127	0,066

Spearman korelasyon, YTK: Yer tepkime kuvvetleri, ort: ortalama, SS: standart sapma, r: Spearman korelasyon katsayısı, 0-0,24 zayıf, 0,25-0,49 orta, 0,50-0,74 iyi, 0,75-1,00 güçlü korelasyon, *= p<0,05

Kadınlarda sağ dizde Q açısı ortalama değeri ile sağ taraf yürüme çizgisi uzunluğu ve sol tataraf tek destek çizgisi arasında zayıf korelasyon olduğu görüldü ($r=0-0,24$, $p<0,05$). Kadınların sol dizinde ayakta ölçülen Q açısı ortalama değeri ile sol yürüme çizgisi uzunluğu sağ yürüme çizgisi uzunluğu ve sol destek çizgisi arasında zayıf korelasyon olduğu görüldü ($r=0-0,24$, $p<0,05$). Erkeklerde supin pozisyonda ölçülen Q açısı ortalama değerleri her iki dizde de ön-arka pozisyonla zayıf ilişkili ($r=0-0,24$; $p<0,05$); ayakta yapılan ölçümle elde edilen Q açısı ortalama değerleri orta düzeyde ilişkili bulundu ($r=0,25-0,49$; $p<0,05$). Veriler Tablo 5'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Alt ekstremitenin tüm parçaları yürüme esnasında bir seri işlevi birlikte ve sırayla gerçekleştirerek hareketin sağlanması ve dengenin korunmasında görev alır. Diz eklemi biyomekanik ve kinematik açıdan alt ekstremitenin diğer lokomotor sistem yapılarının yerleşim ve diziliminden etkilenmektedir^{3,23}. Q açısının literatürde belirtilen normal değer aralığından yüksek olması, m. quadriceps femoris'in ekstansiyon mekanizmasındaki disfonksiyonu ve patella'nın lateral yanlış yerleşimi ile ilişkili olup patellofemoral ağrı için zemin oluşturmaktadır¹⁶. Femur'un anteversiyon açısının artmış olması veya tibia'nın internal rotasyonunun, Q açısının yükselmesine yol açtığı ve tibia'nın iç rotasyonunun da art. subtalaris'in eversiyon yapması ile kompanse ediliyor olabileceğini belirtmiştir²⁴. Daha geniş Q açısına sahip bireyler, art. subtalaris seviyesinde daha geniş eversiyon açısına sahip olabilir ve ilerleyen dönemde bu durum patella'nın dış yana doğru yer değiştirmesine neden olabilir²⁵.

Aglietti ve ark.²⁶ geleneksel yöntemle yaptıkları ölçüm sonucunda Q açısının ortalama değerini 15° bulmuşlar ve 20° üzerindeki değerlerin normalin dışında olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kernozek ve Greer²³ deneklerin tercih etikleri şekilde ayakta durdukları sırada Q açısını ortalama $16,63\pm6,07^\circ$; topuklar 4 cm aralık, ayaklar 7° abduksiyonda iken ise $14,57\pm8,06^\circ$ olarak ölçmüştür. Q açısının literatür verilerine göre $8-17^\circ$ aralığında olduğunu ve kadınlarda açının daha geniş olduğunu belirten Woodland ve Francis¹², çalışmalarında ayakta ölçülen Q açısının supin pozisyona göre $0,9-1,2^\circ$ daha yüksek olduğunu ve bu durumun ayakta durulduğu sırada taşınan yük ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Guerra ve ark.¹¹, Q açısının supin ve ayakta ölçülmesi arasında anlamlı fark olmadığını, ancak m. quadriceps femoris'in kasıldığında Q açısının anlamlı olarak daraldığını, bu durumun patella'nın dış yana ve yukarı doğru yer değiştirmesine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Horton ve Hall'in⁷, ortalama Q açısı değerini $13,5\pm4,5^\circ$ olarak bulduğu çalışmalarında kadınların ortalama Q açısı değeri erkeklerden ortalama $4,6^\circ$ daha yüksektir. Cinsiyet faktöründen bağımsız olarak kalça genişliği ve femur uzunluğu ile Q açısı arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Ancak ölçüm sırasındaki m. quadriceps femoris'in'in kasılı olup olmadığı ve ayak pozisyonu hakkında bilgi verilmemiştir.

Literatürde kadınların daha geniş Q açısına sahip olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur^{11,12,16,26}. Ancak Grelsamer ve ark.⁸, Q açısının cinsiyete değil boy uzunluğuna bağlı olarak değiştiğini ve pelvis genişliği için iki SIAS arası mesafe ölçüldüğünde cinsiyetler arasında fark olmadığını ileri sürmüştür. Bu çalışmada Q açıları supin pozisyonda, dizler 10° fleksiyonda iken sadece sağ dizde ölçülmüş ve deneklerin klinik durumları ile ilgili bilgi verilmemiştir.

Aktif bir hayat süren bireylerin daha dar Q açısına sahip olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Artan sportif aktivitenin m. quadriceps femoris'in kasılma gücünü etkileyerek, Q açısının daralmasına yol açtığını ileri sürülmüştür^{27,28}.

Tablo 5. Quadriceps açısı ve kelebek diyagramı verilerinin korelasyonu

Kelebek diyagramı parametreleri			Kadın (n=106) ort ± SS				Erkek (n=105) ort ± SS			
			Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)	Q supin sağ (°)	Q supin sol (°)	Q ayakta sağ (°)	Q ayakta sol (°)
Yürüme çizgisi uzunluğu (mm)	Sol	r	0,135	0,108	0,178	0,198	-0,007	-0,065	-0,025	-0,094
		p	0,166	0,268	0,068	0,041*	0,945	0,512	0,801	0,339
	Sağ	r	0,201	0,161	0,233	0,238	0,022	-0,046	0,002	-0,035
		p	0,039*	0,099	0,016*	0,014*	0,822	0,643	0,986	0,724
Tek destek çizgisi (mm)	Sol	r	0,223	0,158	0,228	0,192	-0,008	-0,026	0,044	-0,062
		p	0,022*	0,106	0,019*	0,048*	0,933	0,796	0,659	0,531
	Sağ	r	0,162	0,099	0,158	0,122	0,083	0,054	0,099	0,026
		p	0,096	0,315	0,106	0,213	0,402	0,581	0,315	0,793
Ön-arka pozisyon (mm)		r	0,077	0,077	0,188	0,080	0,140	0,230	0,213	0,256
		p	0,433	0,433	0,053	0,414	0,153	0,018*	0,029*	0,008*

Spearman korelasyon, ort: ortalama, SS: Standart sapma, r: Spearman korelasyon katsayısı; 0-0,24 zayıf, 0,25-0,49 orta, 0,50-0,74 iyi, 0,75-1,00 güçlü korelasyon, * = $p<0,05$

Bizim çalışmamızda gönüllülerin cinsiyetlere göre boy uzunlukları arasında anlamlı fark olmasına ve kadınların ortalama Q açısı değerleri erkeklerden yüksek olmasına karşın cinsiyetler arasında Q açısı ortalama değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. Bu yönüyle çalışmamızın sonuçları kadınların ortalama Q açısı değerlerinin erkeklerden anlamlı ölçüde yüksek olduğunu belirten literatür çalışmalarından ayrılmaktadır. Bu fark Q açısı ölçüm yöntemindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Pelvis genişliği, SIAS-tuberositas tibiae arası mesafe gibi alt ekstremiteye ait diğer anatomik ve antropometrik ölçümlerin de incelemesinin değerlendirmeye olumlu katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda Q açısının ortalama değeri supin pozisyonunda ayakta pozisyona geçildiğinde 0,32-0,48 arasında artmıştır. Bu yönüyle bulgularımız supin pozisyonda Q açısının daha geniş olduğunu belirten literatür bilgileri ile uyumludur. Açık değerindeki artışın Woodland ve Francis'in¹² çalışmasındaki kadar yüksek olmaması, bizim ölçümlerimizde ayak pozisyonuna da önem verilmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu çalışmadaki örneklem grubunu düzenli fiziksel eğitim alan öğrenciler arasından seçilmiştir. Bizim çalışmamıza katılan gönüllülerin spor alışkanlıkları sorgulanmamıştır.

Yürümenin duruş fazındaki arka ayak hareketi ile Q açısı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, statik ve dinamik olarak ölçülen Q açısı ile arka ayak hareketi arasında zayıf bir ilişki olduğu; daha geniş Q açısı değerleri ile yürümenin duruş fazında daha geniş eversiyon açısı veya arka ayak hareketi ile bağlantılı olmadığı söylenmiştir²³.

Bizim çalışmamızda ise Q açısı ölçümleri ile yürüyüş analizi verileri arasında her iki cinsiyette de anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Yer tepkime kuvveti parametreleri ile Q açısı verileri karşılaştırıldığında kadınlara ait F1 maks ve F2 maks değerleri arasında ilişki olmaması, erkeklere göre bu değerlerin anlamlı olarak düşük olması ile ilişkili olabilir. T1 maks ve T2 maks değerleri ise iki cinsiyette de Q açısı ile ilişkili bulunmadı.

Çalışma Kısıtlılıkları

Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere göre Q açısı ortalama değerlerinin benzer ölçüm yöntemi kullanarak elde edilen değerlerle uyumlu olduğu ancak cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermediği izlendi^{11,12,16,26}. Sağlıklı genç bireylerde Q açısı ile yürüyüş analizi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; yer tepki kuvveti parametrelerinin ve kelebek diyagramı parametrelerinin bir kısmı ile zayıf veya orta derecede anlamlı bir ilişkinin olduğu gözlemlenmiştir. Bu noktada örneklem grubumuzun sağlıklı genç yetişkinlerden oluşması ve Q açısı ortalama değerlerinin normal aralıkta olması, sonuçların farklı yaş gruplarına ve klinik durumlara genellenebilirliği açısından sınırlayıcı bir faktör olarak ortaya çıktı. Çalışmamızı sınırlayan diğer bir faktör de Q

açısı ölçüm yöntemidir çünkü manuel gonyometre kullanılması verilerin objektifliğini olumsuz yönde etkileyebilir.

SONUÇ

Bu çalışma, Q açısının yürüme mekaniği üzerindeki etkilerini değerlendirerek literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı amaçlamıştır. Sağlıklı genç bireylerden oluşan örneklemde Q açısı ile yürüyüş analizi parametreleri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmaması, Q açısının yürüyüş döngüsü üzerindeki etkilerinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Ancak cinsiyet farklılıklarının, fiziksel aktivite düzeyinin ve dinamik süreçlerin daha geniş bir örneklemde ve daha duyarlı yöntemlerle incelenmesi gerektiği açıktır. Bu çalışmanın bulguları, Q açısının erken tanı ve tedavi planlamasında kullanılabilirliğine yeni bir bakış açısı kazandırmakta ve gelecekteki araştırmalar için önemli bir referans oluşturmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alındı (karar no: 04/03, tarih: 01.03.2017).

Hasta Onayı: Gönüllüler bilgilendirildi ve onamları alındıktan sonra imzaladıkları bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun bir örneği de kendilerine verildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.T., E.U., Dizayn: A.Z.Y.K., O.T., E.U., Veri Toplama veya İşleme: A.Z.Y.K., Analiz veya Yorumlama: A.Z.Y.K., O.T., E.U., Literatür Arama: A.Z.Y.K., E.U., Yazan: A.Z.Y.K., O.T., E.U.

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

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Schulthies SS, Francis RS, Fisher AG, Van de Graaff KM. Does the Q angle reflect the force on the patella in the frontal plane? Phys Ther. 1995;75:24-30.
- Livingston LA. The quadriceps angle: a review of the literature. J Orthop Sports Phys Ther. 1998;28:105-9.
- Kuru İ, Haberal B, Avcı Ç. Patellofemoral biyomekanik. TOTBİD Dergisi. 2012;11:274-80.
- Brattstroem H. Shape of the intercondylar groove normally and in recurrent dislocation of patella. a clinical and X-ray-anatomical investigation. Acta Orthop Scand Suppl. 1964;68:1-148.
- Hungerford DS, Barry M. Biomechanics of the patellofemoral joint. Clin Orthop Relat Res. 1979;9-15.
- Wilson T, Kitsell F. Is the Q-angle an absolute or a variable measure? Measurement of the Q-angle over one minute in healthy subjects. Physiotherapy. 2022;88:296-302.

7. Horton MG, Hall TL. Quadriceps femoris muscle angle: normal values and relationships with gender and selected skeletal measures. *Phys Ther.* 1989;69:897-901.
8. Grelsamer RP, Dubey A, Weinstein CH. Men and women have similar Q angles: a clinical and trigonometric evaluation. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:1498-501.
9. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2011;19:82-92.
10. Yucel BD. Quadriceps femoris açısının normal değerleri ve bu değerleri etkileyen faktörler: bir ön çalışma. *Spor Bilimleri Dergisi.* 1995;6:28-37.
11. Guerra JP, Arnold MJ, Gajdosik RL. Q angle: effects of isometric quadriceps contraction and body position. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1994;19:200-4.
12. Woodland LH, Francis RS. Parameters and comparisons of the quadriceps angle of college-aged men and women in the supine and standing positions. *Am J Sports Med.* 1992;20:208-11.
13. Olcay E, Cetinus E, Mert M, Kara A. Evaluation and comparison of quadriceps angle of young men and women in supine and standing positions. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica.* 2006;28:25-7.
14. Sendur OF, Gurer G, Yildirim T, Ozturk E, Aydeniz A. Relationship of Q angle and joint hypermobility and Q angle values in different positions. *Clin Rheumatol.* 2006;25:304-8.
15. Smith TO, Hunt NJ, Donell ST. The reliability and validity of the Q-angle: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16:1068-79.
16. Herrington L, Nester C. Q-angle undervalued? The relationship between Q-angle and medio-lateral position of the patella. *Clin Biomech (Bristol).* 2004;19:1070-3.
17. Tsujimoto K, Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno K. Radiographic and computed tomographic analysis of the position of the tibial tubercle in recurrent dislocation and subluxation of the patella. *Am J Knee Surg.* 2000;13:83-8.
18. Mizuno Y, Kumagai M, Mattessich SM, Elias JJ, Ramrattan N, Cosgarea AJ, et al. Q-angle influences tibiofemoral and patellofemoral kinematics. *J Orthop Res.* 2001;19:834-40.
19. Powers CM. The influence of altered lower-extremity kinematics on patellofemoral joint dysfunction: a theoretical perspective. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2003;33:639-46.
20. Özaras N, Yalçın S, Yavuzer G, Gök H: Yürüme analizi (1st ed). Avrupa Kitapçılık, 2001.
21. Levine D, Richards J, Whittle MW. Whittle's gait analysis e-book. 2012: Elsevier Health Sciences.
22. Karahan M, Özcan M, Cıgali BS. Balance evaluation and gait analysis after arthroscopic partial meniscectomy. *Indian J Orthop.* 2022;56:1199-1205.
23. Kernozek TW, Greer NL. Quadriceps angle and rearfoot motion: relationships in walking. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:407-10.
24. Özcan Ö. Clinical examination of patellofemoral joint. *TOTBİD Dergisi.* 2012;11:290-3.
25. Subotnick SI. Orthotic foot control and the overuse syndrome. *Phys Sportsmed.* 1975;3:75-9.
26. Aglietti P, Insall JN, Cerulli G. Patellar pain and incongruence I: measurements of incongruence. *Clin Orthop Relat Res.* 1983:217-24.
27. Eliöz M, Atan T, Saç A, Yamak B. The investigation of the relationship between some physical features with q angle in athletes and sedanteries. *Journal of Sports and Performance Researches.* 2015;6:58-65.
28. Bayraktar B, Yucesir I, Ozturk A, Cakmak AK, Taskara N, Kale A, et al. Change of quadriceps angle values with age and activity. *Saudi Med J.* 2004;25:756-60.



COVID-19 Hastalarında Makulopapüler Erüpsiyon: Tek Merkezli Karşılaştırmalı Çalışma

Maculopapular Eruption in COVID-19 Patients: a Single-Center Comparative Study

Özge KAYA¹, Sevil ALKAN², Selda Işık MERMUTLU¹, Havva Yasemin ÇİNPOLAT³, Sevilay Oğuz KILIÇ¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) nedeniyle oluşan makulopapüler erüpsiyon (MPE) giderek daha fazla bildirilmektedir. Bu çalışma, MPE ile başvuran COVID-19 hastalarını değerlendirmeyi ve MPE gelişimi görülmeyen COVID-19 hastalarıyla karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 ile Aralık 2020 arasında üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen MPE'li ve MPE'siz COVID-19 hastaları demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Polimeraz zincir reaksiyonu testi ile doğrulanan toplam 114 COVID-19 hastası (kadın: erkek oranı=0,4: 1, ortalama yaş: 51,44±16,62 yıl) değerlendirildi. COVID-19 sırasında MPE görülen hastalar (n=44) ve COVID-19 sırasında MPE görülmeyen hastalar (n=70) iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Klinik bulgular açısından ateş, miyalji, anosmi ve agezi, rinore ve/veya burun tıkanıklığı insidansı ve laboratuvar bulguları arasında; kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz, D vitamini, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen MPE'li COVID-19 hastalarında anlamlı derecede daha yüksekti. Hemogram parametrelerinden de hemoglobin, kırmızı kan hücresi, monosit, eozinofil ve bazofil sayımlarının medyanı, MPE'li grupta anlamlı derecede daha yüksekti. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, ALP COVID-19 hastalarında MPE ile bağımsız olarak ilişkiliydi (olasılık oranı: 1,099, %95 güven aralığı: 1,056-1,144, p<0,00).

Sonuç: COVID-19 hastalarında MPE, artmış enflamasyon ve organ hasarının göstergesi olabilir. Bu hastaların erken tanısı ve izolasyonu, yakın takibi organ hasarı ve ciddi hastalık riskini azaltmada çok önemlidir. Ayrıca, ALP COVID-19 hastalarında MPE ile ilişkili önemli bir laboratuvar parametresidir.

Anahtar Kelimeler: Agezi, anosmi, alkalen fosfataz, COVID-19, makulopapüler döküntü

ABSTRACT

Aim: Maculopapular eruption (MPE) due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) is increasingly reported. This study aimed to evaluate COVID-19 patients presenting with MPE and compare them with COVID-19 patients without MPE.

Materials and Methods: COVID-19 patients with and without MPE followed up in a single tertiary center between March 2020 and December 2020 were assessed and compared in terms of demographic characteristics, clinical and laboratory findings.

Results: A total of 114 COVID-19 patients (female: male ratio=0.4: 1, mean age: 51.44±16.62 years) confirmed by total polymerase chain reaction testing were evaluated. Patients with MPE during COVID-19 (n=44) and patients without MPE during COVID-19 (n= 70) were divided into two groups and compared. Among clinical findings, the incidence of fever, myalgia, anosmi and ageusia, rhinorrhea, and/or nasal congestion was significantly higher in COVID-19 patients with MPE. In terms of laboratory findings, creatinine, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, vitamin D, erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, ferritin, fibrinogen median levels were significantly higher in COVID-19 patients with MPE. In complete blood count, median hemoglobin, red blood cell, monocyte, eosinophil, and basophil counts were also significantly

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge KAYA, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
E-posta: ozgetrkz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8062-1664

Geliş Tarihi/Received: 07.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Kaya Ö, Alkan S, Mermutlu SI, Çinpolat Y, Kılıç SO. Maculopapular eruption in COVID-19 patients: a single-center comparative study. Nam Kem Med J. 2025;13(1):47-53



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 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.

higher in the MPE group. In the multivariate logistic regression model, ALP was independently associated with MPE in COVID-19 patients (odds ratio: 1.099, 95% confidence interval: 1.056-1.144, $p<0.00$).

Conclusion: The MPE in COVID-19 patients may be indicative of increased inflammation and organ damage. Early diagnosis and isolation of these patients and close follow-up are crucial in reducing the risk of organ damage and severe disease. In addition, ALP is an important laboratory parameter related to MPE in COVID-19 patients.

Keywords: Ageusia, anosmia, alkaline phosphatase, COVID-19, maculopapular eruption

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu oldukça bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonudur. En yaygın semptomlar ateş, miyalji, halsizlik, boğaz ağrısı, rinore ve/veya burun tıkanıklığı, öksürük ve nefes darlığıdır. Ancak, bu tipik semptomların yanı sıra, COVID-19'un seyri sırasında nörolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem tutulumuyla ilgili birçok semptom görülebilir¹.

Güncel literatür, COVID-19 hastalarının %2-21'inde dermatolojik belirtiler olabileceğini göstermiştir. Literatürde lezyonların genellikle COVID-19'un diğer semptomlarıyla birlikte başladığı veya sonrasında ortaya çıktığı bildirilmiştir, ancak döküntülerin semptomların başlangıcından 2-3 gün önce ortaya çıktığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^{2,3}. On bir bin beş yüz kırk dört kişi üzerinde yapılan bir çalışmada yazarlar, SARS-CoV-2 hastalarının %17'sinde ilk semptom olarak deri bulguları olduğunu ve %21'inde deri bulgularının hastalığın tek klinik kanıtı olduğunu bildirmiştir³. Bu bağlamda, erken tanı ve hastalığın yayılmasının önlenmesi için dermatolojik bulguların iyi bilinmesi esastır.

Bugüne kadar COVID-19'a bağlı olarak gelişebilecek birçok dermatolojik tutulum tanımlanmıştır. En yaygın olanları chilblain benzeri erüpsiyon, makulopapüler erüpsiyon (MPE), ürtikeryal lezyonlar, vasküler lezyonlar (akro iskemi, livedo retikularis) ve papüloveziküler lezyonlardır. MPE, COVID-19'a bağlı en yaygın dermatolojik tutulumlardan biridir. MPE birçok viral enfeksiyona bağlı gelişebilir. MPE'nin iki temel tetikleyicisi vardır: ilaçlar ve viral nükleotidlere karşı immün yanıt. Anamnezde şüpheli ilaç kullanımının olmaması, viral nükleotidlere bağlı MPE'nin en kritik belirleyicisidir. Bununla birlikte, MPE'nin neden her hastada ortaya çıkmadığı açık değildir^{2,3}.

Bu çalışmada, SARS-CoV-2 viral nükleotidleri tarafından tetiklenen MPE varlığına göre COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ile etik onay alınmıştır (tarih: 30.11.2022, karar no: 2022/15-05).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen MPE'li COVID-19 hastaları değerlendirilmiştir. Onsekiz yaşın altındaki hastalar, yakın zamanda herhangi bir ilaç kullanımını takiben MPE gelişen hastalar ve MPE dışında dermatolojik tutulumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda mutasyon analizi yapamadığımızdan, olası farklı mutasyonlara sahip hastaları değerlendirmemek için Aralık 2020'den sonra COVID-19 tanısı alan hastaları da dışladık. Aynı dönemde (Mart 2020 ile Aralık 2020 arasında) tanı alan, MPE gelişimi olmayan COVID-19 hastaları da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. COVID-19 tanısı tüm hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile doğrulanmıştır.

Hastaların tıbbi dosyaları demografik özellikler (yaş, cinsiyet), tıbbi öykü (eşlik eden hastalıklar, sigara içme durumu), klinik özellikler (ateş, miyalji, dispne, boğaz ağrısı, rinore ve/veya burun tıkanıklığı, diyare, bulantı/kusma, anosmi ve agüzi, yaşlılık ve kardiyolojik semptomların varlığı), bilgisayarlı tomografide pulmoner tutulumun varlığı ve derecesi ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildi.

Diferansiyel kan sayımı Mindray BC 6200 otomatik tam kan sayımı analizöründe (Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, Çin) gerçekleştirildi. Protrombin zamanı, fibrinojen ve D-Dimer düzeyleri ACL TOP 500 koagülasyon otoanalizöründe (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA) ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) Vision C ESR analizöründe (YHLO Biotech, Shenzhen, Çin) modifiye Westergren yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Serum prokalsitonin ve ferritin düzeyleri cobas e601 immünoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) elektrokemilüminesan immünoassay yöntemiyle ölçüldü. C-reaktif protein IMMAGE 800 nefelometrede (Beckman Coulter, Miami, FL) ölçüldü. Serum glukozu, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), alkalik fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, kreatinin (Cr), kan üre azotu, ürik asit, albümin, magnezyum ve kalsiyum kolorimetrik ve enzimatik yöntemler kullanılarak cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliğini doğrulamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve veriler ortalama $\pm$ SS veya anormal dağılım varlığında medyan (min-maks) olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher's exact testi, normal dağılımlı sürekli değişkenler için bağımsız örneklem testi ve dağılım çarpık olduğunda The Mann-Whitney U test testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. p-değerinin 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin MPE ile ilişkisini ölçmek için tek değişkenli bir analiz kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler ($p < 0,250$), MPE'nin bağımsız ilişkili faktörlerini belirlemek için ileri adımsal yöntemle çok değişkenli bir lojistik regresyon modelinde kullanıldı. Tüm istatistiksel işlemler SPSS yazılımı sürüm 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Ortalama yaşı $51,44 \pm 16,62$ yıl ve kadın/erkek oranı: 0,4:1 olan toplam 114 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 114 COVID-19 hastasının 44'ünde MPE görülürken, 70'inde görülmedi. Hastaların hiçbirinde herhangi

bir dermatolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

MPE'li tüm hastalarda gövde ve ekstremitelerde tutulumu vardı (Şekil 1). Lezyonlar 12 hastada (%27,2) yüz ve boyunda da mevcuttu (Şekil 2). Bazı hastalar hafif pruritus bildirmişti. On hasta şiddetli kaşıntı nedeniyle oral antihistaminik tedavisi alırken, üç hasta kısa süreli sistemik kortikosteroidlerle tedavi edildi. Makülopapüler döküntü ortalama $2,8 \pm 0,5$ gün içinde tamamen düzeldi.

İki grup klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında, ateş, miyalji, dispne, anosmi, agüzi, rinore ve/veya burun tıkanıklığı MPE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 3). Boğaz ağrısı, ishal ve bulantı/kusma MPE grubunda daha sık görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tablo 2'de gösterildiği gibi, laboratuvar bulguları arasında Cr, ALP, GGT, LDH, D vitamini, ESR, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, hemoglobin, kırmızı kan hücresi, monosit, eozinofil ve bazofil sayılarının medyan değerleri MPE'li COVID-19 hastalarında anlamlı derecede yüksekti.

Pulmoner tutulum, sigara kullanımı ve komorbidite dahil olmak üzere diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 1. Makülopapüler erüpsiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması

	MPE'li hastalar n=44	MPE'siz hastalar n=70	p-değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	12 (27,3)	20 (28,6)	0,881
Erkek	32 (72,7)	50 (71,4)	
Yaş (yıl), ort $\pm$ SS	$59,7 \pm 18,2$	$46,2 \pm 13,2$	<0,001
Sigara içme durumu, n (%)	4 (9,1)	13 (18,6)	0,266
Komorbidite, n (%)			
Hipertansiyon	3 (6,8)	2 (2,9)	0,372
Diabetes mellitus	3 (6,8)	2 (2,9)	0,372
Ateş, n (%)	13 (29,5)	8 (11,4)	0,029
Miyalji, n (%)	13 (29,5)	8 (11,4)	0,029
Dispne, n (%)	14 (31,8)	4 (5,7)	<0,001
Boğaz ağrısı, n (%)	9 (20,5)	8 (11,4)	0,295
Rinore ve/veya burun tıkanıklığı, n (%)	8 (18,2)	4 (5,7)	0,038
Diyare, n (%)	6 (13,6)	3 (4,3)	0,086
Bulantı/kusma, n (%)	5 (11,4)	3 (4,3)	0,257
Anosmi, n (%)	37 (84,1)	35 (50)	<0,001
Agüzi, n (%)	36 (81,8)	10 (14,3)	<0,001
BT'de pulmoner tutulum, n (%)	42 (95,5)	70 (100)	0,147
$\geq 50\%$	5 (11,9)	3 (4,3)	0,149

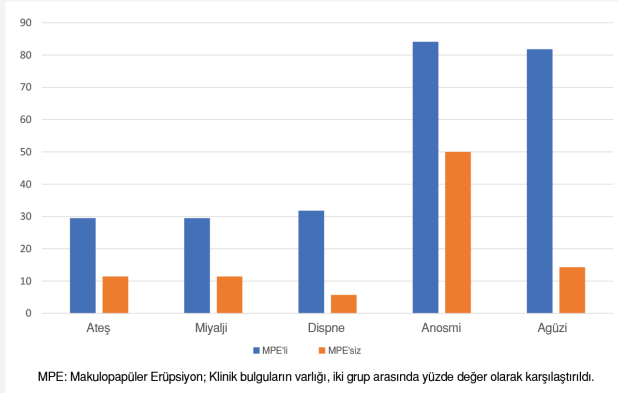
BT: Bilgisayarlı tomografi, MPE: Makülopapular erüpsiyon, SS: Standart sapma, COVID-2019: Koronavirüs hastalığı 2019



Şekil 1. Gövdede makulopapüler lezyonlar



Şekil 2. Boyunda makulopapüler lezyonlar



Şekil 3. Makulopapüler erüpsiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteren klinik bulgular

COVID-2019: Koronavirüs hastalığı 2019, MPE: Makulopapüler erüpsiyon

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunan klinik bulguların grafiksel sonuçları. Herhangi bir kaynaktan alınmamış olup, istatistiksel sonuçlarla oluşturduğumuz grafikler.

MPE: Makulopapüler Erüpsiyon; Klinik bulguların varlığı, iki grup arasında yüzde değer olarak karşılaştırıldı.

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, ALP COVID-19 hastalarında MPE ile bağımsız olarak ilişkiliydi (olasılık oranı: 1,099, %95 güven aralığı: 1,144-1,056, $p < 0,001$).

TARTIŞMA

COVID-19 hastalarındaki dermatolojik tutulumlar patofizyolojik açıdan iki grupta incelenebilir: (1) viral nükleotidlere karşı immün yanıt olarak gelişen sitokin fırtınası ve enflamasyon, (2) vaskülit, vaskülopati ve tromboz sonucu gelişen vasküler hasar. MPE ilk grupta yer alır ve patogeneğinde enflamasyon ve sitokin fırtınası sorumlu tutulmaktadır²⁻⁴.

Sitokin fırtınasının COVID-19 sırasında organ hasarının en önemli tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir.³ Aktive T lenfositler, monositler-makrofajlar ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interferon (IFN) gibi enflamatuar sitokinlerin neden olduğu enflamatuar reaksiyonlar nedeniyle gelişir. Sitokin fırtınası aynı zamanda MPE'nin patogeneğinde de rol oynar.²⁻⁴ Bu bağlamda, MPE'li hastalarda enflamasyon ve organ hasarının derecesinin daha şiddetli olması beklenebilir. Buna göre, bu çalışmada ateş, miyalji benzeri enflamasyon semptomları ve ESR,

Tablo 2. Makülopapüler erüpsiyonu olan ve olmayan COVID-19 hastalarının laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması

	MPE'li hastalar n=44	MPE'siz hastalar n=70	p-değeri
Tam kan sayımı parametreleri			
BKH, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	8,55 (3,10-17,50)	6,45 (3,10-17,50)	0,066
RBC, (10 ⁶ /uL), ort. ± SS	4,07±0,58	3,83±0,68	0,049
HGB, (g/dL), ort. ± SS	13,87±1,85	12,74±1,06	<0,001
PLT, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	221,5 (134-461)	200 (134-200)	0,073
LYM, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	1,32 (0,50-4,10)	1,50 (0,60-4,20)	0,091
MON, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	1,20 (0,23-11,20)	1,03 (0,44-1,88)	0,031
EOS, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	00 (0,25-2,10)	0,61 (0,36-1,03)	<0,001
BAS, (10 ³ /uL), medyan (aralık)	0,28 (0,00-0,90)	0,00 (0,00-0,66)	<0,001
İnflamasyon parametreleri			
ESR, (mm/hr), medyan (aralık)	34,50 (11,00-99,00)	22,50 (9,00-66,00)	0,001
CRP, (mg/L), medyan (aralık)	1,84 (0,41-1,84)	3,05 (0,10-9,46)	0,243
Prokalsitonin, (ng/mL) medyan (aralık)	0,74 (0,05-40,00)	0,47 (0,10-1,55)	<0,001
Ferritin, (ng/mL), medyan (aralık)	405,0 (82,0-980,0)	102,50 (68,0-266,0)	<0,001
Koagülasyon parametreleri			
PT, (s), ort. ± SS	0,92±0,33	0,95±0,29	0,677
Fibrinojen, (mg/L), ort. ± SS	456,32±196,10	337,99±126,97	0,001
D-dimer, (g/L), medyan (aralık)	224,5 (28,00-2066,0)	226,0 (100,0-980,0)	0,269
Diğer biyokimyasal parametreler			
ALT, (U/L), medyan (aralık)	20,90 (5,40-123,20)	22,00 (6,30-78,00)	0,843
AST, (U/L), medyan (aralık)	25,00 (10,20-216,90)	23,60 (10,00-78,00)	0,163
GGT, (U/L), medyan (aralık)	33,00 (7,00-147,00)	23,00 (9,00-75,00)	0,025
LDH, (U/L), medyan (aralık)	137,0 (55,00-980,0)	111,85 (55,00-296,3)	<0,001
ALP, (U/L), medyan (aralık)	77,10 (29,00-200,00)	40,75 (22,80-77,00)	<0,001
Cr, (mg/dL), medyan (aralık)	0,62 (0,10-1,78)	0,33 (0,10-0,99)	<0,001
Ürik asit, (mg/dL), ort. ± SS	4,04±1,68	3,68±0,64	0,242
Albumin, (g/dL) ort. ± SS	3,66±0,52	3,80±0,32	0,147
Ca, (mg/dL), ort. ± SS	8,76±0,58	8,71±0,35	0,652
Mg, (mg/dL), ort. ± SS	2,00±0,58	1,90±0,16	0,325
Vitamin D, (ng/mL), medyan (aralık)	33,00 (13,00-81,00)	27,00 (12,00-66,00)	0,003
ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, Cr: Kreatinin, CRP: C-reaktif protein, EOS: Eozinofil, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GGT: Gama-glutamil transferaz, HGB: Hemogloblin, LDH: Laktat dehidrogenaz, LYM: Lenfosit, Mg: Magnezyum, MON: Monosit, MPE: Makülopapüler erüpsiyon, PLT: Trombosit, PT: Protrombin zamanı, RBC: Kırmızı kan hücreleri, SS: Standart sapma, BKH: Beyaz kan hücreleri, COVID-2019: Koronavirüs hastalığı 2019			

prokalsitonin ve ferritin gibi enflamatuvar belirteçler MPE gelişen COVID-19 hastalarında anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca, organ hasarını gösteren Cr, ALP, GGT ve LDH, MPE grubunda anlamlı derecede yüksekti.

SARS-CoV-2'nin konak hücreye girmesi ve hasara neden olması için hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanması gerekir. COVID-19 hastalarında MPE gelişimindeki bir diğer faktör de SARS-CoV-2'nin keratinositlerin yüzeyindeki ACE2 reseptörleri aracılığıyla verdiği doğrudan hasardır.⁵ Kolanjiyositler de yüzeylerinde çok sayıda ACE2 reseptörü içerir.^{6,7} Son çalışmalar ACE2'nin IFN uyarıcı bir gen olduğunu ve enflamasyon sırasında IFN ve

Toll-Like reseptör-4 aktivasyonu yoluyla ACE2 reseptörlerinin sayısının arttığını göstermiştir^{8,9}. Dolayısıyla, MPE seyrindeki enflamasyon ACE2 reseptörlerinin sayısını artırabilir. Sonuç olarak, MPE'li COVID-19 hastalarında daha fazla kolanjiyosit hasarı meydana gelebilir. Bu çalışmada ayrıca MPE grubunda kolanjiyosit hasarına işaret eden daha yüksek ALP ve GGT seviyeleri tespit edilmiştir.

Öte yandan, yakın zamanda yapılan bir çalışmada SARS-CoV2- spike proteininin ACE2 reseptörüne ek olarak primer insan hepatositlerinde ve hepatosit benzeri hücrelerde bulunan asialoglikoprotein reseptörü-1'e bağlanabildiği gösterilmiştir¹⁰. Başka bir deyişle, ACE2 reseptörünün yanı sıra

asialoglikoprotein reseptörü-1'in de hepatosit hasarı üzerinde ek bir etkisi vardır. Çalışmamızda, ALT ve AST gibi primer hepatosit hasarı belirteçleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, kolanjiyosit hasarını gösteren ALP ve GGT seviyeleri MPE grubunda daha yüksekti. SARS-CoV-2'nin kolanjiyosit hücrelerine tek giriş yolu ACE2 reseptörleri olduğundan, MPE'li hastalarda kolanjiyositler hepatositlerden daha fazla etkilenmiş olabilir. Ayrıca, çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri, COVID-19 hastalarında ALP'nin MPE gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olmasıdır.

ACE2 reseptörü kolanjiyositlerin yanı sıra renal tübüler hücrelerde, dilde, koku epitelinde ve bukkal mukozada da çok sayıda bulunur^{6,7}. MPE grubunda daha yüksek Cr değeri ve daha yüksek rinore ve/veya burun tıkanıklığı, anosmi ve agüzi insidansı da bu anatomik bölgelerdeki artmış ACE2 reseptörü sayısı ile ilişkili olabilir. Anosmi ve agüzi gelişiminden sorumlu bir diğer faktör de TNF- α aracılı enflamasyondur. MPE gelişiminden de sorumlu olan TNF- α ile ilişkili enflamasyon, MPE grubunda anosmi ve agüzi insidansının daha yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir¹¹⁻¹³. Öte yandan, bu belirti ve semptomlar tüm COVID-19 hastalarında bildirilmemiştir. MPE hastalarında daha sık görülmeleri, ACE2 gen ekspresyonu ile ilgili bireysel ve etnik değişkenliklerle ilişkili olabilir¹⁴.

Bu çalışmada, tam kan sayımı parametrelerinden monosit, bazofil ve eozinofil sayıları MPE grubunda daha yüksek bulunmuştur. Monositler ve makrofajlar, mononükleer fagosit sisteminin doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıkta rol oynayan birincil hücreleridir. Zhang ve ark.¹⁵, COVID-19 hastalarının ve sağlıklı popülasyonun periferik kanındaki monosit sayısının benzer olduğunu bildirmiştir.¹⁵ Bununla birlikte, periferik kandaki granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör+ monositlerin ve IL-6+ monositlerin sayısının artmasının COVID-19 enfeksiyonundaki enflamatuvar sitokin fırtınasından sorumlu olduğu da öne sürülmüştür^{16,17}. Bu bağlamda, sitokin fırtınasının patogeneze sorumlu tutulduğu MPE grubunda monosit sayısının daha yüksek olması şaşırtıcı değildir.

SARS-CoV-2'nin eozinofiller ve bazofiller üzerinde belirgin bir etkisi olmamasına rağmen, COVID-19 hastalarında genellikle her iki hücre grubunda da azalma beklenir. Hem bazofiller hem de eozinofiller, aktive T hücrelerinin çoğalmasını uyararak temel bir sitokin olan IL-4 üretebilir¹⁸. Bu nedenle, eozinofil ve bazofillerdeki artış, T hücresi aktivasyonu ve sitokin fırtınası yoluyla COVID-19 ortamında MPE gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Bazofil ve eozinofil sayısındaki artış, COVID-19 hastalarında MPE gelişiminin bir nedeni ve/veya sonucu olabilir. Eozinofili, ilaca bağlı MPE'de beklenen bir bulgu olmasına rağmen¹⁹, yakın zamanda ilaç kullanım öyküsü olmayan MPE'li COVID-19 hastalarımızda da eozinofili oranı yüksekti.

Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 sık sık mutasyona uğramakta ve yeni ortaya çıkan varyantların bulaşıcılığı, virülansı, bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, ölüm oranı ve anosmi ve agüzi gibi klinik bulguların varlığı farklılık gösterebilmektedir. DSÖ'nün 11 Aralık 2021 tarihli epidemiyolojik güncellemesine göre, pandeminin başlangıcından bu yana beş SARS-CoV-2 varyantı tanımlanmıştır: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Omicron (B.1.1.529). Bu varyantlardan ilki olan Alpha (B.1.1.7) varyantı Aralık 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta rapor edilmiştir²⁰.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın temel kısıtlaması, retrospektif kesitsel tasarımı nedeniyle hastaların uzun vadeli sonuçlarını içermemesidir. Ayrıca, tek merkezli tasarımı nedeniyle örneklem sayısı nispeten azdı. Diğer bir kısıtlama ise COVID-19 mutasyon analizinin yapılmamış olmasıdır. Çalışmamızda mutasyon analizi yapamadığımız için, olası farklı mutasyonlara sahip hastaları değerlendirmemek adına Aralık 2020'den sonra COVID-19 tanısı alan hastaları çalışma dışında bıraktık. Bununla birlikte çalışmamızın en güçlü yönü; ilaç kullanım öyküsü olan ve negatif PCR testi olan şüpheli MPE olgularının çalışmadan dışlanmasıdır.

SONUÇ

ALP, COVID-19 hastalarında MPE ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, MPE'li COVID-19 hastalarında artan enflamatuvar yanıt nedeniyle hastalık daha şiddetli ilerleyebilir. Literatürde, enfeksiyonun ilk belirtisi olarak MPE ile başvuran COVID-19 olguları bildirilmiştir. Bu hastaların erken dönemde izole edilmesi ve olası ciddi hastalık seyri açısından yakından takip edilmesi önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ile etik onay alınmıştır (tarih: 30.11.2022, karar no: 2022/15-05).

Hasta Onayı: Bu retrospektif karşılaştırmalı çalışmada, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda takip edilen MPE'li COVID-19 hastaları değerlendirilmiştir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.K, S.A., S.I.M., S.O.K., Konsept: Ö.K, S.A., S.I.M., Dizayn: Ö.K, S.A., S.I.M., S.O.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.K, S.A., S.I.M., H.Y.C., S.O.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.K, S.A., S.I.M., H.Y.C., S.O.K., Literatür Arama: Ö.K, S.O.K., Yazan: Ö.K, S.A., S.I.M., H.Y.C., S.O.

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

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Nyasulu PS, Tamuzi JL. Epidemiology, clinical profiles, and prognostic value of COVID-19-related cutaneous manifestations in African populations: a rapid narrative review. *Int J Dermatol*. 2024;63:10-22.
- Visconti A, Bataille V, Rossi N, Kluk J, Murphy R, Puig S, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol*. 2021;184:880-7.
- Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11:316-29.
- Zhu R, Shi Y, Tan Y, Xiao R. ACE2 expression on the keratinocytes and SARS-CoV-2 percutaneous transmission: are they related? *J Invest Dermatol*. 2021;141:197-8.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:45.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:905-19.
- Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;181:1016-35.
- Collins DP, Steer CJ. Binding of the SARS-CoV-2 spike protein to the asialoglycoprotein receptor on human primary hepatocytes and immortalized hepatocyte-like cells by confocal analysis. *Hepat Med*. 2021;13:37-44.
- Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*. 2020;41:102581.
- Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10:1103-4.
- Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, et al. Mechanism of anosmia caused by symptoms of COVID-19 and emerging treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12:3795-805.
- Bakhshandeh B, Sorboni SG, Javanmard AR, Mottaghi SS, Mehrabi MR, Sorouri F, et al. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infect Genet Evol*. 2021;90:104773.
- Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol*. 2021;109:13-22.
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7:998-1002.
- Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: a narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31:030501.
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:532-62.
- Khandpur S, Ahuja R. Drug-induced vs. viral maculopapular exanthem-resolving the dilemma. *Dermatopathology (Basel)*. 2022;9:164-71.
- Gong X, Khan A, Wani MY, Ahmad A, Duse A. COVID-19: a state of art on immunological responses, mutations, and treatment modalities in riposte. *J Infect Public Health*. 2023;16:233-49.



Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Etken Olduğu Üst Üriner Sistem Enfeksiyonlarında β -laktam/ β -laktamaz İnhibitörü ve Karbapenem Tedavilerinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirmesi

Retrospective Assessment of the Treatment Effectiveness of β -lactam/ β -lactamase Inhibitor and Carbapenem Groups Antibiotics in Upper Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum β -lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella Pneumoniae*

Enes ARDIÇ¹, Mustafa DOĞAN², Nuri KİRAZ³, İlknur ERDEM²

¹Yüksekova Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hakkari, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların oranı küresel olarak giderek artmaktadır. Özellikle 21.yy itibarıyla yayılan direnç sorunu, bu bakteriler ile gelişen üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜÜSE) klinik olgularında karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımının artmasına neden olmaktadır. Bu süreçte karbapenemaz üreten bakterilerin de aralarında bulunduğu bakterilerin sayısının artması ve yavaş gelişen yeni antibiyotik süreçleri, uzmanları farklı antibiyoteraplere yöneltmiştir. Bu durum ışığında, GSBL üreten *Enterobaktrales*'e bağlı ÜÜSE için etkili bir tedavi alternatifi olarak kabul edilen β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerinin (BL/BLI) etkinliğine ilişkin mevcut kanıtlar halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı GSBL üreten *Enterobaktrales* bağlı ÜÜSE' nin tedavisinde karbapenemlere karşı BL/BLI'nin etkinliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza GSBL üreten *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) bağlı gelişen ÜÜSE tanısı konulan ve tedavilerinde karbapenem yada BL/BLI grubu antibiyotik kullanılan 176 hasta dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, biyokimyasal test sonuçları; izole edilen mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılığı; son bir ay içerisinde immünsupresif tedavi alımı, eşlik eden bakteriyemi, komplike edici faktörler, son bir yılda üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olma, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanma öyküsü, hastane yatış öyküsü verileri kaydedildi.

Bulgular: Hasta dağılımlarında 99 (% 56,25) hastanın tedavisinde karbapenem ve 77 (%43,75) hastada ise BL/BLI tedavisi kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması 66,81±13,82 (yıl) olup, 107'si (%60,8) ≥65 yaş grubunda ve 88 (%50) hasta kadın idi. Hastaların 79' unun (%44,9) malignitesinin olduğu, 75 (%42,6)'nin ise immünsupresif tedavi aldığı saptandı. Özgül tedavi alan gruplar arasında klinik yanıt ve tedavi sonuçlarında (7,14. ve 30. gün mortalite) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: BL/BLI (piperasilin-tazobaktam), GSBL üreten *E. coli* veya *K. pneumoniae* bağlı ÜÜSE tedavisinde karbapenemlere etkili bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, karbapenem, β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü, *E. coli*, *K. pneumoniae*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Enes ARDIÇ, Yüksekova Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hakkari, Türkiye

E-posta: enesardic221158@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1943-9972

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atf/Cite this article as: Ardiç E, Doğan M, Kiraz N, Erdem İ. Retrospective assessment of the treatment effectiveness of β -lactam / β -lactamase inhibitor and carbapenem groups antibiotics in upper urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Nam Kem Med J. 2025;13(1):54-61

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

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



ABSTRACT

Aim: The rate of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria is increasing globally. The resistance problem, which has spread especially since the 21st century, has led to an increase in the use of carbapenem group antibiotics in clinical cases of upper urinary tract infection (UUTI) caused by these bacteria. In this process, the increase in the number of bacteria, including carbapenemase-producing bacteria, and the slowly developing new antibiotic processes have led experts to different antibiotic therapies. In light of this situation, current evidence regarding the effectiveness of β -lactam/ β -lactamase inhibitors (BL/BLI), which are considered an effective treatment alternative for UUTI due to ESBL-producing *Enterobacterales*, is still controversial. The aim of this study is to determine the effectiveness of BL/BLI versus carbapenems in the treatment of UUTI due to ESBL-producing *Enterobacterales*.

Materials and Methods: Our study included 176 patients diagnosed with UUTI caused by ESBL-producing *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) and treated with carbapenem or BL/BLI group antibiotics. Patients' age, gender, underlying diseases, biochemical test results, isolated microorganism and their antibiotic susceptibility, immunosuppressive therapy in the last month, accompanying bacteremia, complicating factors, having UUTI in the last year, a history of using antibiotics in the last 3 months, and a history of hospitalization admission were recorded.

Results: In patient distribution, carbapenem was used in the treatment of 99(56.2%) patients and BL/BLI treatment was used in 77(43.7%) patients. The mean age of the patients was 66.81 $\pm$ 13.82 (years), 107 (60.8%) patients were in the $\geq$ 65 age group and 88 (50%) patients were female. It was found that 79 (45%) of the patients had malignancy and 75 (42.6%) received immunosuppressive treatment. No statistically significant difference was found in clinical response and treatment outcomes (7th, 14th and 30th day mortality) between the groups receiving specific treatment ($p>0.05$).

Conclusion: BL/BLI (piperacillin-tazobactam) may be an effective alternative to carbapenems in the treatment of UTI due to ESBL-producing *E. coli* or *K.pneumoniae*.

Keywords: Urinary tract infection, carbapenem, β -lactam/ β -lactamase inhibitor, *E. coli*, *K. pneumoniae*

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) toplumda ve hastanede yatan hastalarda sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Üriner sistem organlarında veya dokularında mikroorganizmaya bağlı gelişen enfeksiyon tablosudur¹⁻³. *Enterobacterales* ailesinin çoğu ÜSE'de etkindir, idrar kültüründe en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanmaktadır^{1,2,4-8}. Bu bakterilerde antibiyotik direnç oranları gün geçtikçe artmakta olup özellikle genişlemiş spektrumlu β -laktamazlara (GSBL) bağlı antibiyotik direnci önde gelen mekanizmadır. GSBL enzimleri, bakterilerin seftazidim (CAZ) ve seftriakson (CRO) gibi oksimino- β -laktamlara ve aztreonama direnç kazandıran enzimlerdir. GSBL üreten *Escherichia coli* (GSBL-EC) ve *Klebsiella pneumoniae* (GSBL-KP) suşları, daha önceleri sadece hastane kaynaklı ya da sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak izole edilirken 2000'li yıllardan itibaren toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da etken olarak tespit edilmiş ve artık küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir^{4-6,9,10}.

Yapılan çalışmalarda; bu suşlarda yüksek *in vitro* aktiviteye sahip antibiyotikler olarak β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu, karbapenemler ve/veya aminoglikozidler belirlenmiştir^{4,6,8,11}. Günümüzde bu grup antibiyotiklerin kullanımının artmasına bağlı olarak dirençli bakteri görülme sıklığının artışı ciddi bir sorundur^{12,13}. Akılcı antibiyotik kullanımı politikası kapsamında; komplike enfeksiyonlar ve dirençli patojenlerin tedavisinde kullanılması gereken karbapenemlerin kullanımı kısıtlanmalıdır. Bu koşullar altında; GSBL-EC ve GSBL-KP'ye bağlı ÜSE'de kullanılan tedavilerin etkinliklerinin araştırılması, tedavi alternatifleri açısından önem kazanmıştır.

Bu araştırmada üst üriner sistem enfeksiyonu (ÜÜSE) tanısıyla takip edilen ve idrar kültürlerinde GSBL-EC ve GSBL-KP suşları izole edilen hastalarda, antibiyotik direnç özellikleri ve kullanılan tedavilerin etkinliği değerlendirilerek tedavi yaklaşımlarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada; 1 Ocak 2016- 30 Ağustos 2020 tarihleri arasında ÜÜSE tanısıyla izlenen ve idrar kültüründe GSBL-EC ve GSBL-KP üremesi olan 18 yaş ve üstü hastalar değerlendirildi. Bu amaçla, Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar kültürlerinde GSBL-EC ve GSBL-KP üremesi olan 562 ÜSE atağı saptandı. Suşların tanımlaması için antibiyotik duyarlılık testleri ve GSBL tespiti VİTEK® (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. Piperacilin-tazobaktam için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri; $\leq$ 16/4 ise duyarlı, 32/4-64/4 ise orta duyarlı, $\geq$ 128/4 ise dirençli olarak kabul edildi. Orta duyarlılar dirençli olarak kabul edildi. Karbapenemlerden imipenem ve meropenem için MİK değerleri; $\leq$ 1 ise duyarlı, $\geq$ 4 ise dirençli; ertapenem için $\leq$ 0,5 ise duyarlı, $\geq$ 1 ise dirençli olarak kabul edildi. Ayrıca GSBL pozitifliği EUCAST kriterleri doğrultusunda çift-disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. Çift-disk sinerji yöntemi; seftotaksim (CTX), CAZ ve amoksisilin-klavulanat diskleri kullanılarak yapıldı. Bunun için Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine merkezde amoksisilin-klavulanik asit (20/10 μ g) (AMC) olmak üzere çevresine disk merkezleri arası uzaklık 25 mm olacak şekilde CAZ (10 μ g), CRO (30 μ g), CTX (5 μ g) ve ATM (30 μ g) diskleri yerleştirildi. Plakların 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra CAZ, CRO, CTX ve ATM diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru $\geq$ 5 cm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında

bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı ile GSBL üretiminin olduğuna karar verildi.

Hastanede yatan ve tedavide karbapenem (meropenem ve ertapenem) veya β -Laktam/ β -laktamaz inhibitörü (piperasilin-tazobaktam) kullanılan, bahsedilen antibiyotiklere duyarlı aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan 176 ÜÜSE atağı çalışmaya alındı;(1) 18 yaş ve üstü olan ÜÜSE tanı kriterlerine sahip (ateş yüksekliği, üşüme-titreme veya sıcaklık hissi ile beraber aşağıdaki belirti ve semptomlardan en az birine sahip; idrar yaparken yanma sık idrara çıkma, idrara sıkışma hissi, sık ve şiddetli idrar yapma gereksinimi, yan ağrısı, bulanık idrar görünümü, tam idrar tetkikinde piyüri kanıtı olan ≥ 10 lökosit/mL veya pozitif lökosit esterase test sonucu olması) ve(2) ilk idrar kültürünün alınımından itibaren 48 saat içerisinde başlanmış ve en az 72 saat karbapenem (meropenem ve ertapenem) veya BL/BLI (piperasilin-tazobaktam) antibiyotiklerinden herhangi biri kullanılmış GSBL-EC veya GSBL-KP suşlarının etken olduğu ÜÜSE olması. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Müdahale Edilmeyen Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (karar no: 2021.07.01.07, tarih: 26.01.2021). Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Bu kriterler doğrultusunda uygunluğu saptanan her bir ÜÜSE atağı için ayrı bir form dolduruldu. Hastaların tedavi başlangıcında, üçüncü günde ve tedavi sonunda değerlendirmeleri kayıt edildi. Hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde; ateş, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarından hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve C-reaktif protein düzeyi, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, kan kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçları kullanıldı. Hastaların sonuçları klinik yanıt, bakteriyolojik yanıt ve yanıtsız olarak sınıflandırıldı. Klinik iyileşme, ateşin düzelmesi, başvuru sırasından olan semptomların çözülmesi ve hekimin tedavinin sonucu konusundaki görüşü olarak tanımlandı. Bakteriyolojik yanıt, tedavinin 7. gününde alınan idrar kültüründe üreme olmaması olarak tanımlandı.Elde edilen bu bilgiler, GSBL-EC veya GSBL-KP bağlı ÜÜSE tanısı alan hastalara ait veriler istatistiksel ve analitik yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda muhtemelen uygun farmakokinetik ve farmakodinamik hedefe ulaşma olasılığını artıran yüksek dozlar kullanıldı. Tedavide piperasilin-tazobaktam (her 6 saatte bir 4.5 g), ertapenem (24 saatte bir 1 g) veya meropenem (8 saatte bir 1 g) dozu uygulandı. Antibiyotik dozları hastaların böbrek fonksiyonlarına göre düzenlendi¹⁴.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik

yöntemler kullanıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde beklenen Pearson- χ^2 ve süreklilik düzeltmesi çapraz tabloları kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 176 ÜÜSE atağı olan hastaların yaş ortalaması $66,81 \pm 13,82$ (yıl) ve 88 (%50,0)'i kadındı, 34 (%19,3)'ünde diyabetes mellitus (DM), 79 (%44,8)'unda malignite, 75 (%42,6)'inde immunsupresif tedavi kullanımı ve 36 (%20,4)'sında üriner taş mevcuttu. Hastane kaynaklı enfeksiyon 107 (%60,7), relaps/reenfeksiyon 31 (%17,6) hastada tespit edildi. Hastaların bazı demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

ÜÜSE atağı geçiren 176 hastanın 121'inde (%68,7) idrar kültüründe *E. coli* üredi. Bu hastaların 30'unda (%17,0) aynı zamanda alınan kan kültüründe de aynı etken üredi. 55 (%31,2) atakta idrar kültüründe ise *K. pneumoniae* üredi ve bu hastaların 8 (%4,5)'inde kan kültüründe aynı etken üredi. Tüm suşlar piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlere duyarlıydı.

GSBL-EC etken olduğu 121 (%68,7) ÜÜSE tedavisinde 44 (%36,3) hastaya ertapenem, 26 (%21,4) hastaya meropenem ve 51 (%42,4) hastaya piperasilin-tazobaktam kullanıldı. GSBL-KP etken olduğu 55 ÜÜSE tedavisinde 13 (%23,6) hastaya ertapenem, 16 (%29,1) hastaya meropenem ve 26 (%47,2) hastaya da piperasilin-tazobaktam kullanıldı. Sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 2'de açıklanmıştır.

Tedavi gruplarında klinik yanıt ve mortalite (7., 14. ve 30. gün mortalite) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo 3'te açıklanmıştır.

Kan kültüründe üreme olan 38 hastanın 15 (%39,4) 'i ölüm ile sonlandı. Ölen 15 (%39,4) hastanın 11 (%28,9) 'imeropenem tedavisi almaktaydı. Karbapenem alan hasta gruplarındaki sayının az olması nedeniyle alt grup analizi yapılmadı. Kan kültürlerinde üremesi olan hastalarda da klinik yanıt ve mortalite (7., 14. ve 30. gün mortalite) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Sonuçları ayrıntılı olarak Tablo 4'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Küresel düzeyde artan direnç oranları, karbapenem kullanımına, bu durum da karbapenem dirençli suşların oluşmasına ve artmasına yol açmaktadır¹⁵⁻¹⁷.

Uygun olgularda BL/BLI, antibiyotik kullanımını sınırlamak ve seçenekleri değerlendirmek için iyi bir alternatif olabilir. Çalışmamızda GSBL-EC ve GSBL-KP neden olduğu ÜÜSE klinik tablosunda karbapenem (meropenem/ertapenem) tedavisi ile BL/BLI (piperasilin-tazobaktam) tedavisinin karşılaştırılmasında klinik yanıt ve mortalite (7., 14. ve 30. gün mortalite) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Benzer

Tablo 1. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri		
Değişken (n=176)	n	%
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 66,81 \pm 13,82$ (yıl)]		
<65	69	39,2
≥ 65	107	60,8
Cinsiyet		
Kadın	88	50,0
Erkek	88	50,0
Diyabetes mellitus		
Var	34	19,3
Yok	142	80,7
Böbrek yetmezliği		
Var	51	29,0
Yok	125	71,0
Malignite		
Var	79	44,9
Yok	97	55,1
İmmüsupresif ajan kullanımı		
Var	75	42,6
Yok	101	57,4
Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı		
Var	96	54,5
Yok	80	45,5
Son 1 ay içerisinde hastaneye yatış öyküsü		
Var	96	54,5
Yok	80	45,5
Yineleyen üriner sistem enfeksiyonu hikayesi		
Var	68	38,6
Yok	108	61,4
Hidronefroz		
Var	27	15,3
Yok	149	84,7
Yoğun bakım yatış hikayesi		
Var	36	20,5
Yok	140	79,5
Nötropeni		
Var	8	4,5
Yok	168	95,5
Son 3 ay içerisinde hastane yatış öyküsü		
Var	107	60,8
Yok	69	39,2
Enfeksiyonun kazanıldığı yer		
Toplum kaynaklı	69	39,2
Hastane kaynaklı	107	60,8
Relaps/reenfeksiyon		
Relaps	15	8,5
Reenfeksiyon	27	15,3
Yok	134	76,2
Üriner sistem tümörü		
Var	31	17,6
Yok	145	82,4

Tablo 1. Devamı

Değişken (n=176)	n	%
Üriner sistem tümörü		
Var	31	17,6
Yok	145	82,4
Üriner taş		
Var	36	20,5
Yok	140	79,5
Üriner kateter		
Var	120	68,2
Yok	56	31,8
Üriner kateter tipi		
Mesane kateteri	94	78,4
Suprapubik kateter	6	5,0
İntermittan	1	0,8
Nefrostomi	19	15,8
Kateter nedeni		
Obstruksiyon	38	31,6
Nörojenik mesane	5	4,2
Takip amaçlı	77	64,2
Ürolojik girişim hikayesi		
Var	64	36,4
Yok	112	63,6

Tablo 2. Etkenlere göre antibiyotik kullanımının dağılımı

Değişken (n=176)	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Ertapenem	44	36,4	13	23,7
Meropenem	26	21,5	16	29
Piperasilin/tazobaktam	51	42,1	26	47,3

E. coli: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*

şekilde Yoon ve ark.¹⁸ tarafından yapılan çalışmada, GSBL-EC'in neden olduğu akut piyelonefritin (APN) *in vitro*-aktif piperasilin-tazobaktam ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini göstermektedir. Sharara ve ark.¹⁹ yaptığı bir başka çalışma, bakteriyemi yokluğunda GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu APN tedavisinde piperasilin-tazobaktam kullanımının karbapenem tedavisi ile benzer klinik sonuçlar göstermiştir. Hatta bu çalışmada takip edilen hastalarda tedavinin başlamasından sonraki 60 gün içinde klinik örneklerden alınan kültürlerde piperasilin-tazobaktam alan hastaların %2'sinde, karbapenem alan hastaların ise %8'inde karbapenem kökenli dirençli mikroorganizmalar görülmüştür. Bu da, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu APN tedavisinde karbapenem koruyucu ajan olarak piperasilin-tazobaktam'ın potansiyel faydasını vurgulamaktadır. Park ve ark.²⁰ tarafından yapılan 152 hastalık kohort çalışmasında karbapenem dışında kalan (florokinolonlar, BL/BLI ve TMP-SMX) antibiyotiklerin, *in vitro* olarak aktif oldukları sürece, APN'nin komplike kabul edilip

edilmediğine bakılmaksızın, APN tedavisinde karbapenemler kadar etkili olduğunu belirlemişlerdir.

Bu sonuçlar, *in vitro* olarak etkili ise BL/BLI'nin, belirli koşullar altında bu tür enfeksiyonları tedavi etmek için karbapenemlere makul bir alternatif olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda piperasilin-tazobaktam'a duyarlı GSBL-EC ve GSBL-KP neden olduğu ÜÜSE olan hastaların tedavisinde piperasilin-tazobaktam'ın karbapeneme karşı klinik etkinliği değerlendirildiğinde, piperasilin-tazobaktam'ın klinik etkinliği %84,4 (65/77) ve mikrobiyolojik eradikasyon oranı %90,9 (70/77) idi. Yoon ve ark.¹⁸ tarafından yapılan çalışmada, piperasilin-tazobaktam'a duyarlı GSBL-EC'in neden olduğu APN'li yetişkin hastaların tedavisinde piperasilin-tazobaktam'ın ertapeneme karşı klinik etkinliğini karşılaştırmış ve cesaret verici sonuçlar elde etmiştir. Piperasilin-tazobaktam'ın klinik etkinliği %79,4 (54/68) ve mikrobiyolojik eradikasyon oranı ise %95,6 (65/68) olarak

Tablo 3. Tedavi grupları ile klinik yanıt ve mortalitenin değerlendirilmesi

Tedavi Değişken (n=176)	Meropenem/ertapenem (n=99)		Piperacillin/tazobactam (n=77)		İstatistiksel analiz olasılık
	n	%	n	%	
Klinik yanıt					
Var	81	81,8	65	84,4	$\chi^2=0,064$ p=0,801
Yok	18	18,2	12	15,6	
Sonuç					
Şifa	70	70,7	56	72,7	$\chi^2=0,016$ p=0,899
Ölüm	29	29,3	21	27,3	
7. gün Mortalite					
Olan	12	12,1	7	9,1	$\chi^2=0,158$ p=0,691
Olmayan	87	87,9	70	90,9	
14. gün mortalite					
Olan	27	21,2	12	15,6	$\chi^2=0,569$ p=0,451
Olmayan	72	78,8	65	84,4	
30. gün mortalite					
Olan	28	28,3	22	28,6	$\chi^2=0,002$ p=0,966
Olmayan	71	71,7	55	71,4	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır

Tablo 4. Bakteriyemili hastaların tedavi grupları ile parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi

Tedavi Değişken (n=176)	Meropenem/ertapenem (n=27)		Piperacillin/tazobactam (n=11)		İstatistiksel analiz olasılık
	n	%	n	%	
Klinik yanıt					
Var	10	37,0	2	18,2	$\chi^2=0,561$ p=0,454
Yok	17	63,0	9	81,8	
Sonuç					
Şifa	17	63,0	8	72,7	$\chi^2=0,039$ p=,843
Ölüm	10	37,0	3	27,3	
7. gün Mortalite					
Olan	7	25,9	3	27,3	$\chi^2=0,000$ p=1,000
Olmayan	20	74,1	8	72,7	
14. gün mortalite					
Olan	10	37,0	3	27,3	$\chi^2=0,000$ p=1,000
Olmayan	17	63,0	8	72,7	
30. gün mortalite					
Olan	11	40,7	4	36,4	$\chi^2=0,063$ p=0,802
Olmayan	16	59,3	7	63,6	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır

bulunmuş. Bu sonuçlar piperasilin-tazobaktam'ın GSBL-EC ve GSBL-KP'nin neden olduğu ÜÜSE tedavisinde etkili bir karbapenem koruyucu tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

GSBL-EC ve GSBL-KP kan dolaşım enfeksiyonlarında (KDE) ideal antibiyotik tedavisinde halen bir tartışma mevcuttur. Karbapenemler öncelikli tercih edilen tedavi olarak kabul edilir, ancak bazı yayınlar ayrıca BL/BLI kombinasyonları ve özellikle

piperasilin-tazobaktam ile iyi sonuçlar alındığını göstermiştir. Bu çalışmalarda özellikle şiddetli sepsis veya septik şok olmayan hastalarda üriner kaynaklı GSBL-*Enterobacterales* (GSBL-E) KDE tedavisi için meşru bir seçenek olarak desteklenmektedir. INCREMENT-SOT projesinde ÜSE bağlı gelişen *Enterobacterales* KDE tedavisinde karbapenemler ile BL/BLI tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, tedaviler arasında terapötik başarısızlık riskinde (tedavi eksikliği veya klinik iyileşme ve/

veya herhangi bir neden ile ölüm) önemli farklılıklar tespit edilmemiştir²¹. Rodríguez-Baño ve ark.²² tarafından İspanya'da 2001-2007 yılları arasında gerçekleştirilen prospektif kohort çalışmasında GSBL-E bağlı KDE'li 277 hastanın post-hoc analizinde, *in vitro* olarak aktif BL/BLI'lerle tedavi edilen hastalar ile karbapenem ampirik tedavi kohortu ve kesin tedavi kohortu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, *in vitro* olarak aktif ise, amoksisilin-klavulanik asitin veya piperasilin-tazobaktam'ın yeterli dozlarda kullanılması halinde, karbapenemlerin aşırı kullanımını önlemeye yardımcı olabilecek özellikle idrar ve safra yollarında olmak üzere, KDE'ye neden olan duyarlı GSBL-EC suşlarının kesin tedavisi için uygun seçenekler olduğunu göstermektedir. Ek olarak, çalışmada kliniği sonradan stabil olan hastalarda, karbapenemlerden BL/BLI'lere deeskelasyon rejiminin planlanabileceğini önermektedir. Bu çalışmada; laboratuvar testlerinde BL/BLI duyarlı olan GSBL-EC' nin etken olduğu ÜSE'lerde ampirik veya kesin tedavi için *in vitro* olarak etkin bir BL/BLI ile karbapenem tedavisi kullanımının kıyaslanmasında mortalite artışı, klinik ve biyokimyasal yanıtsızlık ile ilgili ilişki bulunamadı. Artero ve ark.²³ tarafından yapılan bir çalışmada ÜSE'lerin takip edildiği bir geriatrik hasta kohortunda bakteriyemi ile kötü prognoz arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda da üriner sistem kaynaklı KDE olan 38 hastanın değerlendirilmesinde tedavi grupları arasında klinik yanıt ve mortalite arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda GSBL üreten bakterilerle enfeksiyonların gelişmesinde bazı risk faktörleri tespit edilmiştir. Çok ilaca dirençli bakterilere bağlı ÜSE için risk faktörleri arasında son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı, son üç ayda hastaneye yatış, son on iki ay içerisinde ÜSE geçirme, immunsupresyon durumu, ileri yaş, erkek cinsiyet, serebrovasküler hastalık hikayesi, üriner kateterizasyon ve DM olduğu tespit edilmiştir²⁴⁻²⁶. Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarından GSBL enzim üretimi açısından yukarıda belirtilen risk faktörlerinden en az birini taşıyan hasta oranı %94,8 (167/176) idi.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı durumlar mevcuttur. Birincisi, geriye dönük çalışma tasarımı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini etkileyebilecek bilinmeyen faktörlerin yanı sıra bilgi ve/veya seçim yanlılığının ortadan kaldırılmasını zorlaştırdı. İkincisi, ölüm için risk faktörlerini belirlemek için çoğunlukla ilk değerlendirmede elde edilen veriler kullandı; ancak tedavi süresi boyunca değişen faktörler sonuçları etkilemiş olabilir. Üçüncüsü, farklı GSBL türleri üreten *E.coli*'ye karşı piperasilin-tazobaktam aktivitesi, yüksek bir bakteri inokulumu varlığında *in vitro* olarak önemli ölçüde azalabilmektedir^{27,28}. Çalışmamıza sadece fenotipik direnç profiline dayalı GSBL-EC ve GSBL-KP olguları dahil ettik.

Dördüncüsü, çalışmamızda bakterilerin tanımlanması ve direnç saptanması için otomatize sistemler kullanılmıştır. Pitout ve ark.²⁹ VİTEK otomatik sisteminin, özellikle CTX-M15- ve OXA-1 üreten *E. coli* durumunda piperasilin-tazobaktam direncini tespit etmekte başarısız olabileceğini bildirmiştir ve alternatif duyarlılık testi yöntemlerinin kullanılmasını önermiştir. Bu durumlar çalışmamıza sınırlama oluşturup sonuçları etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucuna göre, GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu ÜÜSE'lerde, piperasilin-tazobaktam'ın karbapenem tedavisine uygun bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mevcut verilerimiz, piperasilin-tazobaktam'ın GSBL üreten patojenlerle gelişen KDE enfeksiyonların tedavisinde de etkili bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sonuçlar çalışmamızdaki bazı kısıtlamalar nedeniyle ihtiyatlı şekilde yorumlanmalıdır.

Bu bulguları güçlendirmek için daha geniş kapsamlı randomize prospektif klinik çalışmalar gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Müdahale Edilmeyen Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (karar no: 2021.07.01.07, tarih: 26.01.2021).

Hasta Onayı: Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.D., N.K., İ.K., Konsept: M.D., İ.E., Dizayn:M.D., İ.E., Veri Toplama veya İşleme: E.A., N.K., Analiz veya Yorumlama: E.A., M.D., N.K., İ.E., Literatür Arama: E.A., İ.E.,Yazan:E.A., M.D., N.K., İ.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. Sobel JD, Brown P. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases philadelphia. Churchill Livingstone. 2020:962-89.
2. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. Nobel Tıp Kitabevleri. 2017;4:1351-60.
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13:269-84.

4. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother*. 2018;50:67-100.
5. Stephen TC, Sarah CM: Cystitis and Urethral Syndromes. In: Jonathan C, William G, Powderly, Steven MO. *Infectious Diseases*. Elsevier. 2017:523-31.
6. Nicolle LE. Urinary tract pathogens in complicated infection and in elderly individuals. *J Infect Dis*. 2001;183 Suppl 1:5-8.
7. Elodi JD, Richard SM, Anthony JS: Pyelonephritis and Abscesses of the Kidney, In: Jonathan C, William G, Powderly, Steven MO. *Infectious Diseases*. Elsevier. 2017:547-54.
8. Johnson JR, Russo TA. Acute pyelonephritis in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:48-59.
9. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 1:144-53.
10. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-51.
11. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyere F, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines on urological infections. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, 2018.
12. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:568-74.
13. Hu W, Xie S, Yu F, Hao W. Characteristics of pathogens and mortality predictors of older Chinese patients with nosocomial urinary tract infections. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:541-6.
14. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT: The Sanford guide to antimicrobial therapy Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy. 2019
15. Centers for Disease Control and Prevention Urinary tract infections (UTI) events catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) and non-catheter-associated urinary tract infection (UTI) (and other urinary system infection (USI)). <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/uti/index.html>
16. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169-83.
17. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında piperasilin/tazobaktam invitro etkinliği. *OTSD*. 2019;4:118-27.
18. Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:410-5.
19. Sharara SL, Amoah J, Pana ZD, Simner PJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Is piperacillin-tazobactam effective for the treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing organisms? *Clin Infect Dis*. 2020;71:e331-7.
20. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2848-56.
21. Pierrotti LC, Pérez-Nadales E, Fernández-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Tan BH, Carratalà J, et al. Efficacy of β -lactam/ β -lactamase inhibitors to treat extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales bacteremia secondary to urinary tract infection in kidney transplant recipients (INCREMENT-SOT Project). *Transpl Infect Dis*. 2021;23:e13520.
22. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á; Extended-spectrum beta-lactamases-red española de investigación en patología infecciosa/grupo de estudio de infección hospitalaria group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54:167-74.
23. Artero A, Esparcia A, Alberola J, Madrazo M, Nogueira JM, Eiros JM. Prospective cohort study of risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in elderly patients admitted to hospital. *Int J Clin Pract*. 2017;71.
24. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare infection control practices advisory committee. guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:319-26.
25. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li JTC, Fung KH. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J*. 2018;26:678-84.
26. Koksai E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol*. 2019;60:46-53.
27. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86.
28. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3548-54.
29. Pitout JD, Le P, Church DL, Gregson DB, Laupland KB. Antimicrobial susceptibility of well-characterised multiresistant CTX-M-producing *Escherichia coli*: failure of automated systems to detect resistance to piperacillin/tazobactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:333-8.



Valproat ve Lamotrijinin Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı ve Yan Etki Profili

The Use and Side Effect Profile of Valproate and Lamotrigine in Child and Adolescent Psychiatry

Yeşim SAĞLAM, Kübra TURAN, Şükret ALEV, Gül KARAÇETİN

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Depresif ve bipolar bozukluklar, çocuklar ve ergenlerde giderek daha fazla tanınan psikiyatrik bozukluklardır. Bu hastaların semptomlarını yönetmede farmakoterapi önemli bir rol oynamaktadır. Bu araştırmanın amacı, çocuk ve ergenlerde lamotrijin ve valproat gibi ilaçların kullanımını, etkilerini ve tedavi yan etki profillerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, üçüncü basamak psikiyatri hastanesinde tedavi almış toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, davranış bozukluğu, erken başlangıçlı şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu tanıları konmuştur. Hastaların demografik özellikleri, tanıları ve tedavi süreleri kaydedilmiştir. Tedavi yanıtı, semptom şiddet ölçekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İlaç kullanımının başlamasından sonraki yan etkiler kaydedilmiştir.

Bulgular: Lamotrijin ve valproat tedavisi, çocuk ve ergenlerde duygudurum bozuklukları ve iritabilite semptomlarının tedavisinde etkili bulunmuştur. Sedasyon (n=29) ve kolay yorulma (n=33) gibi semptomlar daha sık görülmüştür. Döküntü (n=2) ve polikistik over sendromu (n=1) gibi daha nadir görülen yan etkiler tespit edilmiştir. Tremor ve polikistik over sendromu valproat kullanan hastalarda daha sık görülürken, kaşıntı ve döküntü lamotrijin kullananlarda tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu araştırmanın bulguları, lamotrijin ve valproat tedavilerinin çocukluk ve ergenlik döneminde duygudurum bozuklukları ve iritabilite semptomlarının tedavisinde iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. Valproat ve lamotrijin tedavileri, çocuk ve ergenlerde tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir. Tedavi uyumunu olumsuz etkileyebilecek ciddi yan etkiler nadiren gözlemlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lamotrijin, valproat, çocuk ve ergen, iritabilite

ABSTRACT

Aim: Depressive and bipolar disorder are increasingly recognized psychiatric disorders in children and adolescents. Pharmacotherapy plays a significant role in managing symptoms in these patients. The research aims to investigate the effects and treatment side effect profiles of drugs such as lamotrigine and valproate commonly used in youth.

Materials and Methods: A total of 80 patients who had received treatment at a tertiary care psychiatric hospital were included in the study. These patients were diagnosed with major depressive disorders, bipolar disorder, conduct disorder, early-onset schizophrenia, and autism spectrum disorder. Demographic characteristics, diagnoses, and treatment durations of the patients were recorded. Treatment response was evaluated using symptom severity scales. Side effects after the start of medication were recorded.

Results: Lamotrigine and valproate treatment has been found to be effective in treating mood disorders and irritability symptoms in children and adolescents. Mild side effects such as sedation (n=29) and easy fatigue (n=33) were more frequent in patients receiving lamotrigine and valproate treatment. Rash (n=2) and polycystic ovary syndrome (n=1) were seen much less frequently. Tremor and polycystic ovary syndrome were more frequent in patients receiving valproate treatment, while itching and rash were reported in those receiving lamotrigine.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yeşim SAĞLAM, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ysm.saglam.663@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9492-8584

Geliş Tarihi/Received: 09.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Sağlam Y, Turan K, Alev Ş, Karaçetin G. The use and side effect profile of valproate and lamotrigine in child and adolescent psychiatry. Nam Kem Med J. 2025;13(1):62-68



Conclusion: The findings of the investigation suggest that lamotrigine and valproate are easily tolerated in the treatment of mood disorders and irritability symptoms during child and adolescence. The use of valproate and lamotrigine treatments should be considered for children and adolescents where appropriate. Side effects that could significantly impact treatment adherence are rarely observed.

Keywords: Lamotrigine, valproate, children and adolescents, irritability

GİRİŞ

Bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluğu (MDB) içeren duygudurum bozuklukları ergenlerde oldukça sık görülmekte olup, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkilidir¹. Lamotrijin ve valproat gibi duygudurum düzenleyici antikonvülsan ilaçlar, duygudurum bozukluklarının ve iritabilitenin tedavisinde etkinlik göstermiştir. Bununla birlikte, bu yaş grubunda bu ilaçların kullanımları ve yan etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır². Amerikan Psikiyatri Derneği'nin kılavuzları, lamotrijini depresyon atakları ve bipolar bozuklukta idame tedavisi için birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak önermeye başlamıştır³. Sekiz çift kör, randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, tedaviye dirençli unipolar depresyonu olan hastalarda lamotrijinin tedaviye eklenmesi bir seçenek olarak önerilmiştir⁴.

Lamotrijinin pediatrik duygudurum bozukluklarında hem destekleyici bir ajan hem de monoterapi olarak etkinliğini destekleyen orta düzeyde kanıtlar bulunmaktadır⁵. Etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenlik, genellikle uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren duygudurum bozuklukları için farmakoterapiyi optimize etmede önemli hususlardır. Lamotrijin kullanımında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, uykusuzluk ve döküntüdür. Diğer yan etkiler arasında mide bulantısı, baş dönmesi, enfeksiyon, ağız kuruluğu, ataksi ve tremor yer almaktadır⁶. Lamotrijin kullanımı ile ortaya çıkan döküntüler tipik olarak morbilliform, makülopapüler ve sıklıkla kaşıntılıdır ve görülme sıklığı %1-36 arasında değişmektedir⁷⁻¹². Lamotrijin tedavisi alan yetişkinlerde döküntüye bağlı hastaneye yatış oranı %0,3 iken, çocuk hastalarda %1,0'dır. Stevens-Johnson sendromu sıklığı yetişkinlerde %0,1 ve çocuk hastalarda %0,5'tir¹³. Lamotrijinin bipolar bozuklukta kullanılan diğer ilaçlara kıyasla tercih edilen bir yan etkisi kilo kaybıdır¹⁴.

Bipolar bozukluk tanısı olan ve yakın zamanda manik ya da hipomanik epizot geçirmiş hastalarda lamotrijin ve lityum ile idame tedavisini değerlendiren, plasebo kontrollü 18 aylık bir çalışmada, hem lamotrijin hem de lityumun herhangi bir duygudurum epizotu için müdahale süresini uzattığı bulunmuş, ayrıca lamotrijinin depresif epizotlara kadar geçen süreyi uzatmada plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir¹⁵. Lamotrijinin güvenliği ve tolere edilebilirliği, bipolar bozukluğu olan hastaları içeren sekiz plasebo kontrollü klinik çalışmada kanıtlanmıştır. Üç ila 76 hafta boyunca yürütülen bu çalışmalar, 50 ila 500 mg arasında değişen dozlarda lamotrijin dozları içermekte, dört çalışma idame tedavisine, diğer dört çalışma

ise duygudurum ataklarının akut tedavisine odaklanmıştır. Bu klinik çalışmalardan elde edilen veriler, lamotrijinin güvenliğiyle ilgili önemli bilgiler sunmaktadır¹⁶.

Bipolar depresyonu olan yetişkinlerde lamotrijin tedavisini değerlendiren beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skoru >24 olan bireylerde lamotrijinin plasebodan daha üstün olduğu bulunmuştur¹⁷. Fluoksetin tedavisi alan ve tedaviye dirençli MDB'li hastalarda lamotrijinin destekleyici tedavi olarak değerlendirildiği çalışmada, lamotrijinin Klinik Global İzlenim skorları üzerine etkisi hem MDB'de hem de bipolar bozuklukta anlamlı olduğu gösterilmiştir¹⁸. Manik ataklar için kullanılan ajanları içeren bir meta-analizinde ise lamotrijinin plasebodan üstün olmadığı bulunmuştur¹⁹. Lamotrijinin vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir²⁰.

Bipolar bozukluk ve depresif epizotları olan ergenler, lamotrijin tedavisine hem genel klinik izlenim hem de depresyon skorları açısından iyi bir yanıt göstermiş ve lamotrijin iyi tolere edilmiştir. İlaçla ilgili olduğu düşünülen veya ilacın kesilmesini gerektiren herhangi bir döküntü gözlenmemiştir²¹.

Birkaç pilot çalışma hem gençlerde hem de yetişkinlerde tedaviye dirençli duygudurum bozukluklarında, özellikle depresif semptomlar açısından lamotrijin için umut verici sonuçlar ortaya koymuştur^{8,22}. Tedaviye dirençli duygudurum bozuklukları üzerine yapılan bir pilot çalışma, lamotrijinin etkili ve iyi tolere edildiğini göstermiştir⁸. Ergen bipolar depresyon hastaları ile yapılan prospektif bir çalışmada, çoğu hasta lamotrijine yanıt vermiş ve kilo alımı veya döküntü gözlenmemiştir²¹. Ergenlerde depresif atakların tedavisinde lamotrijinin etkinliğini ve güvenliğini araştıran bir çalışmada, 37 ergen hastada ortalama 65,4±37,5 mg/gün doz kullanılmıştır. Lamotrijin bu çalışmada iyi tolere edilmiş ve en sık görülen yan etki, ilacın kesilmesinden sonra kendiliğinden düzelen deri döküntüsü olmuştur (n=5, %13,5)¹².

Valproat, öncelikle bipolar bozukluğun psikiyatrik tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca şizofreni ve borderline kişilik bozukluğunda da kullanılmıştır²³. B kümesi kişilik bozukluğu olan hastalarda, valproatın hem agresyon skorları açısından hem de tedavi amaçları açısından fayda sağladığı gözlemlenmiştir²⁴. Bipolar depresyonu olan 25 ve 18 hastayı içeren iki küçük randomize kontrollü çalışmada, bipolar depresyonda valproat ile plasebo karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da olumlu sonuçlar bildirilmiştir^{25,26}.

Valproatın gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır (bulantı, kusma, dispepsi, ishal, kabızlık)²⁷. Bununla birlikte, en sık görülen ve doza bağlı yan etki postüral tremordur²⁸. Valproat ayrıca geri dönüşümlü saç dökülmesine ve saç yapısında değişikliklere neden olabilir²⁹. Baş ağrısı, nistagmus, baş dönmesi ve bulanık görme gibi yan etkiler de ortaya çıkabilir. Kilo alımı, valproatın uzun süreli kullanımın bir etkisidir³⁰. Valproik asidin neden olduğu kilo alımı, hiperinsülinizm ve polikistik over sendromu ile ilişkilendirilmiştir^{31,32}. Valproat kullanan bazı hastalarda trombositopeni, trombosit disfonksiyonu ve koagülasyon bozuklukları bildirilmiştir³³. Ayrıca iki önemli kendine özgü reaksiyona yol açabilir: akut pankreatit ve karaciğer yetmezliği^{34,35}.

Lamotrijin ve valproatın yan etki profilleri incelenmiş olmasına rağmen, bu ilaçların pediatrik popülasyonda kullanımları hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Özellikle, tedaviye dirençli depresyon ve bipolar bozukluk olgularında, ergenlerde ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu makale, bu ilaçların

ergenlerdeki kullanım endikasyonlarını ve yan etki profillerini değerlendirmeyi ve uygun doz ile aşırı risk oluşturmadıklarını göstermeyi amaçlamaktadır. Amaç, gerekli durumlarda pediatrik popülasyonlarda kullanımlarını kolaylaştırmaktır. Ergenlik, psikiyatrik bozuklukların yaygınlığının arttığı kritik bir dönemdir ve etkili tedavi seçeneklerinin önemi bu dönemde daha da belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle, bu çalışma lamotrijin ve valproatın ergenlerde kullanımına odaklanmakta ve ergenlerde klinik uygulamaları hakkında değerli bilgiler sunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesinin çocuk ve ergen psikiyatri servisinde tedavi gören toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, DSM-5 kriterlerine göre, Okul Çağı Çocuklarında Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdiki ve Yaşam Boyu Versiyonu temel alınarak MDB (n=30), bipolar bozukluk (n=23), davranım bozukluğu (n=14), erken başlangıçlı şizofreni (n=11) ve otizm spektrum bozukluğu (n=2) tanıları ile değerlendirilmiştir (Tablo 1)^{36,37}. Dokuz hastada eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yedi hastada hafif zihinsel yetersizlik ve beş hastada madde kullanım bozukluğu tespit edilmiştir. Hastalarımız monoterapi ile tedavi edilmemiş; eş zamanlı olarak antipsikotik tedavi kullanmaktadırlar. Her antipsikotik dozu klorpromazin eşdeğerlerine (mg/gün) dönüştürülmüştür³⁸ Tablo 2'de sunulmuştur. Ek olarak, lamotrijin kullanan hastalardan 14'ü essitalopram ve beşi sertraline ile tedavi edilmiştir. Hastalığın

Tablo 1. Hastaların tanıları

Tanı	n=80
Majör depresif bozukluk	30
Bipolar bozukluk	23
Davranım bozukluğu	14
Erken başlangıçlı şizofreni	11
Otizm spektrum bozukluğu	2

Tablo 2. Hastaların sosyodemografik verileri

Değişken	Valproat (n=49)	Lamotrijin (n=31)	p-değeri
Cinsiyet, kadın, n (%)	15 (30,6)	24 (77,4)	<0,001
Yaş, y, Ort ± SS	16,2±1,5	16,0±1,5	0,526
Eğitim yılı, y, Ort ± SS	8,7±2,6	10,1±1,2	0,006
Kilo, giriş, kg, Ort ± SS	71,3±18,9	70,4±14,9	0,828
Kilo, çıkış, kg Ort ± SS	73,7±18,7	72,7±14,1	0,803
Kilo farkı, kg, Ort ± SS	2,4±4,2	2,3±3,4	0,910
Hastanede kalış süresi, gün, Ort ± SS	171,4±123,1	108,4±101,3	0,016
KGI-S, giriş, Ort ± SS	4,9±0,9	3,9±0,9	<0,001
KGI-S, çıkış, Ort ± SS	2,6±0,7	2,1±0,3	<0,001
Lamotrijin Ort ± SS	-	99,1±62,1	
Valproat, Ort ± SS	1166,6±429,9	-	
Duygudurum dengeleyici kullanım süresi, gün, Ort ± SS	171,4±123,1	108,4±101,3	0,020
Ortalama klorpromazin eşdeğer dozu, Ort ± SS	808,7±386,6	551,6±273,4	0,002
İntihar girişimi, n (%)	9 (8,4)	22 (71,0)	<0,001
KZVD, n (%)	19 (38,8)	29 (93,5)	<0,001
Sigara, n (%)	25 (51,0)	20 (64,5)	0,236
Alkol, n (%)	16 (33,3)	14 (45,2)	0,290
Madde, n (%)	10 (20,4)	4 (12,9)	0,389

KGI-S: Klinik Global İzlenim-Semptom, ort: Ortalama, KZVD: Kendine zarar verme davranışı, SS: Standart sapma

şiddeti, hastaneye yatış ve taburcu olma sırasında Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. UKU Yan Etki Derecelendirme Ölçeği, psikotrop ilaç yan etkileri hakkında kapsamlı bilgi toplamak için kullanılmıştır³⁹. Merkezimizde lamotrijin veya valproat ile tedavi edilen ve takip altında olan 80 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik ve tanısal özellikleri, tedavileri ve dosyalarındaki UKU ve Klinik Global İzlenim-Semptom (KGI-S)⁴⁰ ölçek sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Lamotrijin dozu her 3 günde bir 25 mg/gün olarak arttırılmış ve valproat dozu ise haftada 500 mg arttırılarak kan seviyesi 80-100 arasında tutulacak şekilde titre edilmiştir. Ortalama ilaç kullanım süresi 45 gün olarak belirlenmiştir. Hastalar Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesinde takip edilmiştir. Çalışma protokolü, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (karar no: 2023/59, tarih: 23.01.2023). Çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dışlama kriterleri kafa travması, epilepsi veya diğer nörolojik veya kronik tıbbi durumları (karaciğer, böbrek ve pankreas hastalıkları, vb.) olan hastaları içermektedir. Ciddi duyuşal bozukluğu olan veya değerlendirmeler sırasında iş birliği yapamayan hastalar da hariç tutulmuştur. Dışlanan hasta sayısının belirlenmesi, ilacın yaygın kullanım noktasını vurgulamak için önemlidir. Epilepsi tanısı olan ve lamotrijin kullanan bir hasta ve elektrokonvülsif tedavi sonrası valproat kullanan başka bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hastalara ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için çarpıklık ve basıklık değerleri incelenmiştir. Hastaların sosyodemografik verileri ile ilgili normal dağılım gösteren sürekli değişkenleri analiz etmek için bağımsız t-testi uygulanmıştır. Bu değişkenler tabloda ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Hastalar arasında ilaç yan etkilerine ilişkin verileri sunmak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır ve bu veriler yüzde (%) olarak sunulmuştur. Ek olarak, tanı ve ilaç kullanımı için tanımlayıcı istatistikler tabloya dahil edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 26 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizler için 0,05 anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

BULGULAR

Lamotrijin ve valproat ile tedavi edilen 80 ergen (13-18 yaş, ortalama yaş $16,1 \pm 1,4$) değerlendirilmiştir. 49 hasta valproat ve 31 hasta lamotrijin kullanmaktaydı. Hasta verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Tanılar arasında 30 hasta unipolar depresyon, 23 hasta bipolar bozukluk, 14 hasta davranım bozukluğu, on bir hasta erken başlangıçlı şizofreni ve iki hasta da otizm spektrum bozukluğu tanısına sahipti. Lamotrijin ve valproat kullanımının

endikasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir. Örneklemenin %48,8'i (n=39) kadındı. Günlük ortalama lamotrijin dozu $99,1 \pm 62,1$ mg ve günlük ortalama valproat dozu $1166,6 \pm 429,9$ mg şeklindeydi. Lamotrijin tedavisinin ortalama kullanım süresi $108,4 \pm 101,3$ gün, valproat tedavisinin ortalama kullanım süresi $171,4 \pm 123,1$ gündü. Ortalama KGI-S skoru, başlangıçta $4,5 \pm 1,0$ iken, taburculuk sırasında $2,4 \pm 0,6$ 'ya düşmüştür.

Çalışmamızda lamotrijin kullanan hastaların %74,2'sinde (n=23), valproat kullanan hastaların %75,5'inde (n=37) yan etki gözlenmiştir. Lamotrijin ve valproat ilaç tedavisinden sonra en sık bildirilen yan etkiler sedasyon ve kolay yorulma olmuştur. Valproat alan hastalarda kolay yorulma oranı (%44,9) lamotrijin alan hastalardan (%35,5) daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,405). Valproat ve lamotrijin tedavisi sırasında sedasyon oranları benzerdi (sırasıyla %34,7 ve %38,7) ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,716). Valproat kullanımı sonrasında hastaların %20,4'ünde (n=10) tremor ortaya çıkmış ve bir hastada polikistik over sendromu gelişmiştir. Lamotrijin kullanımı sonrasında hastaların %22,6'sında (n=7) kaşıntı, %6,5'inde (n=2) döküntü görülmüştür. Döküntü, lamotrijin tedavisinin ilk haftasında ortaya çıkmış ve ilacın kesilmesinden sonra düzelmiştir. Yan etkilere ilişkin veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, MDB ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere duygudurum bozuklukları olan veya ergenlik döneminde irritabilite gibi yaygın semptomları olan çocuk ve ergenlerde lamotrijin ve valproatın endikasyonları ve yan etki profillerini değerlendirmektedir. Bu ilaçların çocuk ve ergenler üzerindeki etkileri hakkında sınırlı literatür bulunmaktadır. Çalışmanın sonuçları, bu ilaçların genç popülasyonda etkili olabileceğini ve iyi tolere edilebileceğini göstermektedir.

Lamotrijin ve valproatın klinik global izlenim skorları üzerindeki etkileri, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bazı çalışmalarda anlamlı bulunmuşken^{18,21} diğer bazı çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır^{19,41}. Bu tutarsızlık, hasta gruplarının içinde bulunduğu farklı duygudurum dönemleri ile açıklanabilir. Bu durum, lamotrijinin depresif epizod yaşayan hastalarda özellikle faydalı olabileceğini desteklemektedir.

Hasta grubumuzda lamotrijin veya valproat ile ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup ve en sık görülen yan etkiler sedasyon

Tablo 3. İlaç kullanımı için endikasyonlar

Endikasyonları, n (%)	Valproat (n=49)	Lamotrijin (n=31)
İrritabilite	30 (61,2)	1 (3,2)
Tedaviye dirençli depresif bozukluk	2 (4,1)	25 (80,6)
Bipolar bozukluk, manik dönem	17 (34,7)	2 (6,5)
Bipolar bozukluk, depresif dönem	-	3 (9,7)

Tablo 4. Duygudurum dengeleyicilerin yan etkileri

Yan etkileri	Valproat (n=49)	Lamotrijin (n=31)	p-değeri
Konsantrasyon güçlüğü, n (%)	2 (4,0)	5 (16,1)	0,051
Yorulma, n (%)	22 (44,9)	11 (35,5)	0,405
Sedasyon, n (%)	17 (34,7)	12 (38,7)	0,716
Unutkanlık, n (%)	4 (8,2)	0 (0,0)	0,103
İç huzursuzluk, n (%)	6 (12,2)	0 (0,0)	0,128
Artan uyku süresi, n (%)	9 (18,4)	8 (25,8)	0,428
Azalmış uyku süresi, n (%)	2 (4,1)	0 (0,0)	0,523
Tremor, n (%)	10 (20,4)	2 (6,5)	0,089
Mide bulantısı n (%)	9 (18,4)	6 (19,4)	0,912
İshal, n (%)	7 (14,3)	3 (9,7)	0,544
Döküntü, n (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,072
Işığa hassasiyet, n (%)	1 (2,0)	1 (3,2)	0,741
Kaşıntı, n (%)	1 (2,0)	7 (22,6)	0,003
Pigmentasyon, n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,206
Kilo alımı, n (%)	8 (16,3)	9 (29,0)	0,176
Amenore, n (%)	2 (4,1)	1 (3,2)	0,844
Baş ağrısı, n (%)	13 (26,5)	8 (25,8)	0,943
Polikistik over sendromu, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)	0,875

(n=29) ve kolay yorulma (n=33) olmuştur. Bu ilaçların tolere edilebilirliği önceki araştırmalarda gösterilmiştir^{5,8,12,16,21}. Literatürde lamotrijin ve valproat için yorgunluk bulgularımıza göre daha az sıklıkla bildirilmiştir; bu durum eş zamanlı antipsikotik kullanımına bağlı olabilir^{42,43}.

Valproatın yaygın ve doza bağlı yan etkisi bu çalışmada hastalarımızın %20,4'ünde görülen postüral tremordur⁴⁴. Lamotrijin ile hafif kaşıntı ve döküntü gözlenmiş, bu da ilacı bıraktıktan sonra düzelmiştir. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda olduğu gibi Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi bir yan etki gözlenmemiştir^{7-9,11,12}. Çalışmamıza benzer şekilde, Carandang ve ark.⁸ tarafından demografik olarak benzer katılımcılarla yapılan bir çalışmada, lamotrijin kullanan duygudurum bozukluğu olan toplam 9 ergenden (%11) birinde benign döküntü gelişmiştir. Valproat ve lamotrijin ile ilişkili ciddi bir yan etkilere hastalarımızda rastlanmamıştır. Lamotrijin tedavisinin başlangıcında iki hastada döküntü meydana geldi ve önlem olarak ilaç kesilmiştir. Ciddi yan etkilerin olmaması muhtemelen kademeli doz artışına (her üç günde bir 25 mg/gün artırılarak) ve yakın takibe bağlı olabilir. Potansiyel yan etkiler açısından ilaçların yakın izlem altında başlanması önemli bir seçenektir. Çalışmamızda ciddi yan etkilerin olmaması, valproat ve lamotrijinin klinik uygulamalardaki güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini vurgulayan literatürle uyumludur^{8,13,16,45}. Valproat ile tedavi edilen hastaların %10-70'inde kilo alımı bildirilmiştir⁴⁶⁻⁵⁰. Çalışmamızda valproat kullanan hastaların %16,3'ünde kilo

artışı görülmüştür. Literatürdeki bulguların aksine lamotrijin kullananların %29'u kilo artışı göstermiştir²⁰. Bu durum dikkat çekicidir, çünkü lamotrijin genellikle daha düşük kilo alma olasılığı veya kilo almama olasılığı ile ilişkilendirilir¹⁴. Bu bulgu, hastalarda eş zamanlı antipsikotik kullanımına bağlanabilir. Valproat alan bir hastada polikistik over sendromu gözlenmiş, ancak tedaviye devam edilmiştir. Bununla birlikte, yan etkilerin varlığı ve tedaviye bireysel yanıt kişiden kişiye değişebileceği için, ilaç kullanımı öncesinde hastaların özelliklerinin ve yan etki risklerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın, farklı ilaçların kombinasyon halinde kullanımı ve küçük bir örneklem büyüklüğü gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Metodolojik konular arasında oldukça değişken tedavi süreleri ve türleri, heterojen örneklem ve eşlik eden durumların belirsiz etkisi yer almaktadır. Yan etkilerin lamotrijin, plasebo etkisi veya eş zamanlı kullanılan ilaçlardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek zordur. Bu karmaşık unsurlar, sonuçların geçerliliğini ve güvenilirliğini sınırlamaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmanın bulguları, lamotrijin ve valproatın ergenlik döneminde duygudurum bozukluklarını ve iritabilitenin yönetiminde uygulanabilir seçenekler olabileceğini önermektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların uzun vadeli etkilerini belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırma, lamotrijin ve

valproatın ergenlerdeki duygudurum bozuklukları için güvenli ve etkili tedavi seçenekleri olma potansiyelini vurgulamaktadır; ancak bu bulguların doğrulaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (karar no: 2023/59, tarih: 23.01.2023).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.S., Dizayn: Y.S., Veri Toplama veya İşleme: K.T., Ş.A., Analiz veya Yorumlama: G.K., Literatür Arama: K.T., Ş.A., G.K., Yazan: Y.S., G.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

- Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:980-9.
- Yee CS, Hawken ER, Baldessarini RJ, Vázquez GH. Maintenance pharmacological treatment of juvenile bipolar disorder: review and meta-analyses. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22:531-40.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159:1-50.
- Goh KK, Chen CH, Chiu YH, Lu ML. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. *J Psychopharmacol*. 2019;33:700-13.
- Kumar R, Garzon J, Yuruk D, Hassett LC, Saliba M, Ozger C, et al. Efficacy and safety of lamotrigine in pediatric mood disorders: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147:248-56.
- Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;23:149-55.
- Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:91-102.
- Carandang C, Robbins D, Mullany E, Yazbek M, Minot S. Lamotrigine in adolescent mood disorders: a retrospective chart review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16:1-8.
- Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar i disorder: a placebo-controlled, randomized withdrawal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:1020-31.
- Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40:985-91.
- Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:75-82.
- Shon SH, Joo Y, Lee JS, Kim HW. Lamotrigine treatment of adolescents with unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:285-7.
- Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:S14-8.
- Benazzi F. Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2007;21:727-40.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:392-400.
- Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf*. 2004;27:173-84.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194:4-9.
- Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:403-7.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1306-15.
- Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, Nickel MK. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2005;19:287-91.
- Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:298-304.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:607-14.
- Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5:539-51.
- Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1186-97.
- Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1840-4.
- Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2005;85:259-66.
- Wagner PG, Welton SR, Hammond CM. Gastrointestinal adverse effects with divalproex sodium and valproic acid. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:302-3.
- Rahman M, Haider N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome from addition of lamotrigine to divalproex. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1021.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16:695-714.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2001;15:701-18.
- Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia*. 2001;42:295-304.
- Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättäjä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med*. 2001;111:290-6.

33. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:62-5.
34. Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology.* 1996;46:465-9.
35. Asconape JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia.* 1993;34:177-83.
36. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016 -Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği [Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2019;30:42-50.
37. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980-8.
38. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1:S90-4.
39. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1-100.
40. Usta, H., Ünal, G.G., and Gica, Ş. Turkish validity reliability of udvalg for kliniske undersøgelser side effect rating scale in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychiatric Investigation.*2020;58: 7-10.
41. Sherr JD, Kelly DL. Substitution of immediate-release valproic acid for divalproex sodium for adult psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 1998;49:1355-7.
42. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:881-90.
43. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:291-5.
44. Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, Seppi K, Wissel J, Trinka E, et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia.* 2005;46:320-3.
45. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry.* 2020;19:214-32.
46. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2003;28:126-9.
47. Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure.* 2012;21:496-500.
48. Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;54:189-99.
49. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology.* 2001;56:172-7.
50. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011;12:e32-43.



Otizm Spektrum Bozukluğunda Prenatal ve Perinatal Risk Faktörlerinin Hastalık Şiddetine Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of Prenatal and Perinatal Risk Factors in Autism Spectrum Disorder According to Disease Severity

Abdullah BOZKURT¹, Halime İPEK¹, Kübra BAYINDIR¹, Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN¹, Mehmet Akif AKINCI¹, Saliha BAYKAL²

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, otizm spencer bozukluğu (OSB) risk faktörleri arasında yer alan prenatal ve perinatal özelliklerin hastalık şiddetine göre araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: OSB grubunda 128 çocuk, kontrol grubunda ise 100 çocuk araştırmaya dahil edilmiştir. OSB ve kontrol grubunun prenatal ve perinatal özellikleri retrospektif olarak Sosyo-demografik ve Araştırma Veri Formu kullanılarak değerlendirilmiştir. OSB grubu Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği pualarına göre hafif-orta OSB ve şiddetli OSB olarak iki gruba ayrılmıştır.

Bulgular: Annenin gebeliğindeki baba yaşı ve hipoksi/asfiksi öyküsü şiddetli OSB grubunda hem hafif-orta OSB grubu hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Gebelikte babanın sigara kullanımı, preterm doğum ve zor doğum öyküsü her iki OSB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bu araştırma, prenatal ve perinatal faktörlerin OSB tanısı almış bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yaygın olduğunu göstermektedir. Hipoksi, asfiksi ve baba yaşı gibi belirli faktörlerin varlığının, OSB semptomlarının daha şiddetli görülmesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bulgularımız prenatal ve perinatal dönemlerdeki olası risk faktörlerinin tanımlanması ve yönetilmesinin, OSB'deki hastalık şiddetini etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, prenatal, perinatal

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to investigate prenatal and perinatal characteristics among the risk factors in Autism Spectrum Disorder (ASD) according to disease severity.

Materials and Methods: One hundred twenty-eight children in the ASD group and 100 children in the control group were included in the study. Prenatal and perinatal characteristics of the ASD and control groups were retrospectively evaluated using the Socio-demographic and Research Data Form. The ASD group was divided into two groups, mild-moderate ASD and severe ASD, according to the Childhood Autism Rating Scale scores.

Results: Paternal age and history of hypoxia/asphyxia during pregnancy were found to be statistically significantly higher in the severe ASD group compared to both the mild-moderate ASD group and the control group. The rate of paternal smoking during pregnancy, preterm labor, and difficult delivery history were statistically higher in both ASD groups compared to the control group.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdullah BOZKURT, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

E-posta: drbozkurta@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8359-6131

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Bozkurt A, İpek H, Bayındır K, Yıldırım Demirdöğen E, Akıncı MA, Baykal S. Evaluation of prenatal and perinatal risk factors in autism spectrum disorder according to disease severity. Nam Kem Med J. 2025;13(1):69-75



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Conclusion: This study shows that prenatal and perinatal factors are more prevalent in individuals diagnosed with ASD compared to the control group. It also found that the presence of certain factors, such as paternal age and history of hypoxia/asphyxia, was associated with more severe ASD symptoms. Our findings suggest that the identification and management of potential risk factors in the prenatal and perinatal periods may influence the severity of the disease in ASD.

Keywords: Autism spectrum disorder, prenatal, perinatal

GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal etkileşimde ve iletişimde zorluklar, tekrarlayıcı davranışlar ve sınırlı ilgi alanları gibi özelliklerle tanımlanan ciddi bir nöro gelişimsel durumdur¹. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yapılan tahminlere göre, her 44 çocuktan biri OSB ile tanılanmaktadır². Son meta-analizler, OSB'nin global prevalansını %0,6 olarak belirlemiştir, bu da onu önemli bir halk sağlığı meselesi haline getirmektedir³. OSB'nin erken çocukluk döneminde başlaması, ömür boyu süren bir durum olması ve önemli engelliliklerle ilişkili olması nedeniyle, bireyler, aileler ve toplumlar üzerinde büyük duygusal ve ekonomik yükler oluşturmaktadır^{4,5}. Bu nedenle, OSB'nin patogeneze katkıda bulunan genetik ve çevresel faktörleri tanımlamak, bu karmaşık durumun anlaşılması ve yönetilmesi için kritik öneme sahiptir.

Mevcut literatür, otizmin etiolojisinin tam olarak aydınlatılmadığını ortaya koymaktadır; genel görüş, bu durumun çoklu faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan bir beyin gelişimi bozukluğu olduğu yönündedir⁶. Yapılan çalışmalar, beyindeki yapısal ve işlevsel değişiklikler, bu değişikliklerin başlangıç yaşı ve genetik ile çevresel faktörlerin rolü üzerinde durmuştur^{7,8}. Otizmin etiolojisindeki çevresel risk faktörleri, genellikle beyin gelişiminin erken dönemleri olan gebelik öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası dönemleri etkileyebilen faktörler olarak tanımlanır. Bu faktörlerin beyin gelişimi üzerindeki etkileri, nörobiyolojik değişikliklerle ilişkili bir dizi süreçle bağlantılıdır⁹.

Gelişimin erken dönemlerinde hem genetik hem de çevresel faktörler OSB'nin etiolojisinde hayati bir rol oynamaktadır¹⁰. OSB'nin etiolojisinde prenatal ve perinatal faktörleri inceleyen önceki çalışmalar tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Gardener ve ark.¹¹ yaptıkları metanalizlerde, otizmde elliden fazla faktör arasında vajinal kanama, doğum hasarı, düşük doğum ağırlığı, hiperbilirubinemi, gebelik diyabeti, ilaca maruz kalma, ileri ebeveyn yaşı ve ilk çocuk olmanın otizm riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur¹². Literatürde OSB etiolojisinde tek bir prenatal ve perinatal faktörü ima etmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Guinchat ve ark.¹³ bazı risk faktörlerinin etki ve sonuçları üzerine yeterli araştırma yapılmadığını belirtmişlerdir.

Prenatal ve perinatal faktörlerin OSB riskini artırdığı birçok araştırmada gösterilmiş olmakla birlikte bu faktörlerin hastalık

şiddetini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Prenatal ve perinatal süreçte tipik otizmlili bireylerin, belirti şiddeti daha az olan atipik otizm veya Asperger sendromu bireylere kıyasla daha fazla komplikasyon yaşamış olması bu faktörlerin hastalık şiddeti üzerinde potansiyel bir etkisi olduğunu düşündürmektedir¹⁴. OSB'nin patogeneze katkıda bulunan birçok genetik ve çevresel faktör klinik düzeyde bireyler arası büyük değişkenliğe yol açmaktadır¹⁵. Wallace ve ark.¹⁶ doğum komplikasyonları ile OSB semptomları arasındaki ilişkiyi incelediği araştırmasında hipertansiyon, preeklampsi ve yaygın ödemin daha yüksek düzeyde iletişim eksikliği ile ilişkili olduğunu; hipertansiyon, albüminüri ve yaygın ödemin daha şiddetli tekrarlayan davranışlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmada OSB ile ilişkili risk faktörleri arasında yer alan prenatal ve perinatal özelliklerin hastalık şiddetine göre araştırılması amaçlanmıştır. Prenatal ve perinatal faktörlerin OSB semptomlarının şiddeti ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Hastalık şiddetine göre farklılaşan değiştirilebilir risk faktörleri bu alandaki bilgileri genişleterek, gelecekte planlanacak müdahaleler için yol gösterebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde tanısı konan, yaşları 2-17 arasında olan OSB'li olgular ile aynı yaş grubunda polikliniğe başvurup psikiyatrik değerlendirme sonucunda herhangi bir hastalık tanısı almamış bireylerin dosya verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. OSB grubunda 128 çocuk, kontrol grubunda ise 100 çocuk araştırmaya dahil edilmiştir.

OSB grubunu psikiyatrik değerlendirme neticesinde DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı alan olgular oluşturmaktadır. OSB grubunun, dosya bilgilerinin prenatal ve perinatal özellikler açısından yeterli olması ve tanı sürecinde Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) puanlarının olması çalışmaya alınma kriterlerini oluşturmuştur. OSB grubu ÇODÖ puanlarına göre hafif-orta OSB ve şiddetli OSB olarak iki gruba ayrılmıştır. OSB grubunda genetik ve nörolojik hastalığı olanlar, dosya bilgileri ve ÇODÖ eksik olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubunu ise polikliniğe başvuran, DSM-5 kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan ve başvuru dosyasında prenatal ve perinatal bilgileri yeterli düzeyde olanlar çalışmaya alınma kriterlerini oluşturmuştur. Kontrol grubunda ise DSM-5 kriterlerine göre psikiyatrik

hastalık, nörolojik ve genetik hastalığı olanlar, dosya bilgileri eksik olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınarak gerçekleştirildi (karar no: B.30.2.ATA.0.01.00/05, tarih: 21.02.2024).

Ölçme Araçları

Sosyodemografik ve Araştırma Veri Formu

OSB ve kontrol grubunun sosyodemografik bilgileri, prenatal ve perinatal özellikleri yazarlar tarafından geliştirilen sosyodemografik ve Araştırma Veri Formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Gebelik sırasında anne-baba yaşı, annenin gebeliğinde baba yaşı, anne-baba yaş farkı, annede tıbbi hastalık, annede psikiyatrik hastalık, gebelikte travma öyküsü, düşük tehdidi, gebelikte enfeksiyon geçirme, gebelikte annenin ilaç kullanımı, gebelikte annenin alkol-sigara kullanımı, gebelikte babanın sigara kullanımı araştırmada değerlendirilen prenatal özelliklerdir. Doğum şekli, doğum zamanı, zor doğum öyküsü, hipoksi-asfiksi öyküsü, kuvöz ve yoğun bakım öyküsü, yenidoğan sarılığı öyküsü araştırmada incelenen perinatal özellikleri oluşturmaktadır.

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

Schopler ve ark.¹⁷ 1980'de geliştirdiği bu davranışsal derecelendirme ölçeği, otizm belirtileri gösteren ve göstermeyen çocukları ayırt etmek için tasarlanmıştır. Uluslararası düzeyde otizmin tanısında ve taramasında kullanılan bu ölçek, otizmin şiddetini hafif-orta ve ağır olarak derecelendirebilen, güvenilir ve geçerli bir değerlendirme aracıdır. 15 maddeden oluşan ölçek, davranışları 1'den 4'e kadar puanlar, minimum puan 15, maksimum puan 60'tır. Puan aralıklarına göre, otizm şiddeti derecelendirilir. Türkçe adaptasyonu 2016'da Gassaloğlu ve ark.¹⁸ tarafından yapılmıştır.

Hollingshead-Redlich Ölçeği

Hollingshead-Redlich Ölçeği, bu çalışmada ailelerin sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Bu ölçek, ebeveynlerin mesleki statüsü ve eğitim seviyelerine dayanarak, ailenin sosyoekonomik statüsünü genel bir değerlendirme ile sınıflandırır¹⁹. Araştırma kapsamında, katılımcı ailelerin bu ölçeğe göre sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyleri, araştırmacılar tarafından belirlenen en yüksek ulaşılan seviyeyi yansıtacak şekilde doldurulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (Q_1 - Q_3) değerleri olarak verildi. Fisher's exact testi ile gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı araştırıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde ANOVA analizi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak normal dağılan değişkenlerde Tukey HSD, normal dağılmayan değişkenlerde Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmada yaş, cinsiyet ve ebeveynlerin sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sosyodemografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Prenatal özelliklerden annenin gebeliğindeki baba yaşı şiddetli OSB grubunda hem hafif-orta OSB grubu hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,039$). Gebelikte babanın sigara kullanımı oranı her iki OSB grubunda kontrol

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri

	Hafif-Orta OSB (n=80)	Şiddetli OSB (n=48)	Kontrol (n=100)	p-value
Yaş, medyan (Q ₁ -Q ₃)	5 (3,25-9,50)	6 (4,00-12,00)	5 (3,00-8,00)	0,402
Cinsiyet, %, n				
Erkek	%85,0 (68)	%81,3 (39)	%76 (76)	0,313
Kız	%15,0 (12)	%18,8 (9)	%24 (24)	
Ebeveynlerin sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyi				
Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba	%50 (40)	%35,4 (17)	%54 (54)	0,079
Küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba	%36,3 (29)	%31,3 (15)	%30 (30)	
Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba	%13,8 (11)	%31,3 (15)	%14 (14)	
Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilkokul düzeyinde eğitilmiş anne-baba	%0 (0)	%2,1 (1)	%2 (2)	
OSB: Otizm spektrum bozukluğu, n: Numara, Q ₁ -Q ₃ : Medyan				

grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Grupların prenatal özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Perinatal özelliklerden preterm doğum ve zor doğum öyküsü OSB gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,018$, $p<0,001$). Hipoksi/asfiksi öyküsü ise şiddetli OSB grubunda hem hafif-orta OSB grubu hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,025$). Grupların perinatal özellikleri Tablo 3'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada OSB ile ilişkili risk faktörleri olarak değerlendirilen prenatal ve perinatal özelliklerin, hastalığın şiddetiyle olan ilişkisi incelenmiştir. Araştırmamız prenatal özelliklerden annenin gebeliğindeki baba yaşının, şiddetli OSB grubunda hem hafif-orta OSB grubu hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Gebelikte babanın sigara kullanımı oranı her iki OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Perinatal özelliklerden preterm doğum ve zor doğum öyküsü, OSB gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek, hipoksi/asfiksi öyküsü ise şiddetli OSB grubunda, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Risk faktörleri, bir bireyin belirli bir sağlık sonucuna yönelik hassasiyetini artıran ölçülebilir özellikler olarak tanımlanabilir. Çeşitli risk faktörleri prenatal veya perinatal dönemde OSB'ye yol açabilecek olası biyolojik mekanizmalarla birleşmektedir^{20,21}. Erken tanı ve müdahale açısından önem taşıyan bu risk faktörleri, semptomlar belirginleşmeden önce risk altındaki grupların veya bireylerin tespit edilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, OSB şüphesi olan veya bu tanıyı almış bireylerde, söz konusu faktörler hastalığın olası nedenlerine dair makul açıklamalar sunabilir²². Araştırmamızda tespit edilen, hastalık şiddetine göre değişkenlik gösteren risk faktörleri, OSB riski altındaki veya OSB tanısı almış çocukların klinik gidişatını öngörmekte klinisyenlere rehberlik edebilir. Bu bulgular, risk faktörlerinin tanınması ve yönetilmesinin, OSB'nin erken tanı ve müdahalesinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, prenatal ve perinatal dönemlere yönelik risk faktörlerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, OSB'nin önlenmesi ve yönetilmesi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

OSB risk faktörlerini değerlendiren araştırmalar ebeveyn yaşının risk faktörü olabileceğini bildirmiştir²³. Çalışmalar daha yaşlı ebeveynlerden doğan çocukların OSB geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle ileri baba

Tablo 2. Grupların prenatal özellikleri

	Hafif-orta OSB (n=80)	Şiddetli OSB (n=48)	Kontrol (n=100)	p-value
Gebelikte anne yaşı, medyan (Q_1 - Q_3)	27,50 (24-31)	28,00 (25-32)	27,00 (24-31)	0,475
Annenin gebeliğinde baba yaşı, (SS)	32,12 (5,70) ^{ab}	33,54 (5,80) ^a	31,07 (5,26) ^b	0,039
Anne- baba yaş farkı, yıl, medyan (Q_1 - Q_3)	5,00 (1-7)	4,00 (2-6)	3,00 (1-6)	0,111
Annede tıbbi hastalık %, (n)	14 (%17,5)	11 (%22,9)	12 (%12)	0,229
Annede psikiyatrik hastalık %, (n)	8 (%10)	2 (%4,2)	3 (%3)	0,124
Gebelikte travma öyküsü %, (n)	4 (%5)	1 (%2,1)	2 (%2)	0,267
Düşük tehditi %, (n)	17 (%21,3)	8 (%16,7)	18 (%18)	0,920
Gebelikte enfeksiyon geçirme %, (n)	17 (%21,3)	5 (%10,4)	9 (%9)	0,052
Gebelikte annenin ilaç kullanımı %, (n)	24 (%30)	16 (%33,3)	19 (%19)	0,103
Gebelikte annenin alkol-sigara kullanımı, %, (n)	4 (%5)	2 (%4,2)	10 (%10)	0,315
Gebelikte babanın sigara kullanımı, %, (n)	52 (%65) ^a	32 (%66,7) ^a	45 (%45) ^b	0,008

^{a, b}üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplarda fark bulunmamaktadır. OSB: Otizm spektrum bozukluğu, SS: Standard sapma, n: Numara, Q_1 - Q_3 : Medyan

Tablo 3. Grupların perinatal özellikleri

	Hafif-orta OSB (n=80)	Şiddetli OSB (n=48)	Kontrol (n=100)	p-value
Sezaryen doğum, %, (n)	39 (%48,8)	27 (%56,3)	41 (%41)	0,222
Preterm doğum, %, (n)	23 (%28,7) ^a	15 (%31,3) ^a	14 (%14,3) ^b	0,018
Zor doğum, %, (n)	18 (%22,5) ^a	9 (%18) ^a	4 (%4) ^b	<0,001
Hipoksi-asfiksi, %, (n)	10 (%12,5) ^{ab}	8 (%16,7) ^a	4 (%4) ^b	0,025
Kuvöz-yoğun bakım, %, (n)	18 (%22,5)	10 (%20,8)	10 (%10)	0,057
Yenidoğan sarılığı, %, (n)	11 (%13,8)	7 (%14,6)	5 (%5)	0,088

^{a, b}üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplarda fark bulunmamaktadır. OSB: Otizm spektrum bozukluğu, n: Numara

yaşının de nova mutasyon ve epigenetik değişiklik oranlarını artırarak OSB riskini arttırdığı düşünülmektedir. İleri anne yaşı ile OSB riski arasındaki ilişki özellikle ileri yaştaki annelerde gebelik ve doğum komplikasyonlarının daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır²³. Araştırmamızın bulguları, literatürde belirtilen eğilimlerle uyumlu olarak, ileri baba yaşının OSB riskinde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Buna karşılık, çalışmamızda ileri anne yaşı ile OSB arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, anne yaşı ve OSB riski arasındaki potansiyel ilişkinin daha karmaşık olduğunu ve belki de başka ara değişkenlerin bu ilişkide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İleri baba yaşının OSB riski üzerindeki etkisi, genetik danışmanlık ve planlanan gebeliklerde dikkate alınması gereken bir faktör olabilir.

Sigara kullanımı, biyolojik olarak zararlı etkileri ve yüksek prevalansı dolayısıyla OSB açısından potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Doğum öncesi dönemde annenin sigara kullanımının çocuklarda OSB riskine etkisi üzerine yapılan iki ayrı meta-analiz çalışmasında, bu ilişkiye dair kesin bir kanıt elde edilememiştir^{24,25}. Ancak, büyük bir epidemiyolojik örnekleme dayanarak, babaların doğum öncesi sigara kullanımının OSB riski üzerine etkilerini değerlendiren yakın tarihli bir çalışma, babanın doğum öncesi dönemde sigara içmesinin çocuklarda OSB görülme olasılığını anlamlı şekilde arttırdığını ortaya koymuştur²⁶. Bizim araştırmamız da literatüre paralel bir şekilde, doğum öncesi babanın sigara kullanım oranlarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu; annenin doğum öncesi dönemde sigara kullanımında ise belirgin bir farklılık tespit edilmemiş olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, ebeveynlerin sigara kullanımı ile OSB arasında karmaşık bir ilişkinin mevcut olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar, ailelerin gebelik planlama ve süreci boyunca sigara kullanımından kaçınmalarının, çocuklarda OSB görülme riskini azaltabileceğini işaret etmektedir.

Perinatal döneme özgü çeşitli risk faktörleri nörobiyolojik kırılmalıya yol açarak OSB ve diğer nörogelişimsel durumların ortaya çıkma riskini artırmaktadır. OSB riskini artıran perinatal faktörlerden bazıları doğum travması, düşük 5 dakikalık APGAR skoru ve sezaryan doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500 g), ve göbek kordonu komplikasyonlarıdır¹². Bu risk faktörleri sinir sisteminde enflamasyona, sinyal yollarının düzensizliğine ve nöranal hasara neden olmaktadır²⁰. Araştırmamızda, preterm doğum ve zor doğum öyküsü, OSB tanısı almış gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta gözlemlenmiştir. Türkiye'deki OSB'li çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada da preterm doğum ve zor doğumun önemli risk faktörleri arasında yer aldığı belirlenmiştir²⁷. Sağlık hizmetlerinde, özellikle gebelik takibi alanında yapılan iyileştirmeler, prenatal ve perinatal dönemde karşılaşılan önlenabilir risk faktörlerinin OSB'nin gelişimi üzerindeki etkilerini azaltabilir.

Hipoksi/asfiksi öyküsü yeni doğan bebeklerde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir ve hem anneden hem de bebeğe özgü faktörleri içerebilir. Umbilikal kordon sorunları, plasenta problemleri, uzun veya zor doğumlar, maternal sorunlar, doğum öncesi komplikasyonlar, fetal anomali, erken doğum, annenin maruz kaldığı çevresel faktörler hipoksi/asfiksi riskini artırabilir²⁸⁻³⁰. Araştırmamızda, şiddetli OSB olan grupta, hem hafif-orta OSB grubuna hem de kontrol grubuna kıyasla hipoksi/asfiksi öyküsünün anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, OSB'li çocuklarda hipoksi/asfiksi öyküsüne yol açan prenatal ve perinatal risk faktörlerinin, OSB semptomlarının şiddetiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur³¹. Mevcut araştırmalar ve bulgularımız prenatal ve perinatal özelliklerin OSB şiddetini potansiyel olarak etkileyebileceğine işaret etmektedir. Bu özelliklerin erken nörogelişim üzerindeki etkileri ve daha ileri dönemlerde şiddetli semptomlara nasıl yol açtıkları, ileri araştırmalar için önemli bir merak konusudur ve bu alanda derinlemesine çalışmaların yapılmasını gerektirir.

Perinatal faktörler arasında yoğun bakım gerektiren yeni doğan sarılığı OSB riski açısından dikkate değer bir faktördür³². Bununla birlikte yapılan araştırmalarda yenidoğan sarılığının OSB semptom şiddeti ile ilişkisi bulunamamıştır^{6,31}. Araştırmamızda kuvöz -yoğun bakım ve yenidoğan sarılığı öyküsü grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasada, OSB grubundaki anlamlılığa yakın yüksek oranlar dikkat çekicidir. Bu bulgular, perinatal dönemdeki bu özel durumların OSB gelişimi üzerindeki rolünü daha iyi anlamak için büyük örneklemler kullanılarak gelecekte yapılacak olan araştırmaların önemini vurgulamaktadır.

Bu araştırmanın sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Özellikle ebeveynler tarafından bildirilen prenatal ve perinatal olaylara ilişkin veriler, öznellik ve zamanın geçişi ile bozulabilen hatırlama doğruluğu nedeniyle yanıltıcı olabilir. Bu, annelerin doğum sırasındaki tıbbi durumları ve komplikasyonları hakkında yanılgılı veya eksik bilgi vermelerine yol açabilir, bu da araştırma bulgularının doğruluğunu potansiyel olarak etkileyebilir³³.

Çalışma Kısıtlılıkları

Araştırmamızda bazı obstetrik komplikasyonlar (polihidramnios, oligoamnios, plasenta previa, göbek kordonu düğümü) grup karşılaştırmaları yapmamız için nadir olması nedeniyle incelenememiştir. Bunun yerine, zor doğum ve hipoksi/asfiksi öyküsü gibi genel özelliklere odaklanarak, bu durumların OSB riski üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Küçük etki farkını tespit etmek için daha büyük bir kohort gereklidir. Dolayısıyla, gelecekteki araştırmaların bu sınırlılıkları ele alması ve daha geniş örneklem grupları kullanarak bu ön bulguları doğrulaması önemlidir. OSB grubunu oluştururken

yapılandırılmış değerlendirme araçlarının kullanılmaması kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Grupların sosyodemografik özelliklerinin benzer olması ve hastalık şiddetine göre risk faktörlerinin değerlendirilmesi araştırmamızın güçlü yönlerindendir. Türkiye’de OSB’li bireylerde hastalık şiddetine göre prenatal ve perinatal özellikleri inceleyen çalışmaların kısıtlı olması, bu çalışmanın alanındaki bilgi boşluğunu doldurduğunu göstermektedir. Çalışmamız, OSB’nin etiyolojisi ve şiddetinin anlaşılmasına katkıda bulunarak, hastalığın olası nedenleri üzerine değerli içgörüler sunmaktadır. Bu bağlamda, OSB’nin karmaşık doğasını ve etkileyen çeşitli faktörleri daha iyi anlamak için kapsamlı ve multidisipliner araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Bu araştırma, prenatal ve perinatal faktörlerin OSB tanısı almış bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yaygın olduğunu göstermektedir. Araştırma, belirli faktörlerin varlığının, OSB semptomlarının daha şiddetli görülmesiyle ilişkili olduğunu bulmuştur. Elde edilen bulgular, bu erken dönem faktörlerinin, OSB’nin klinik görünümünü etkileyebileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Bu, prenatal ve perinatal dönemlerdeki risk faktörlerinin tanımlanması ve yönetilmesinin, OSB’nin etkilerini azaltma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmaların bu ilişkileri daha detaylı bir şekilde incelemesi ve OSB’nin önlenmesi ve yönetimi için stratejiler geliştirmede bu bilgilerden nasıl yararlanılabileceğini belirlemesi gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan gerekli izinler alınarak gerçekleştirildi (karar no: B.30.2.ATA.0.01.00/05, tarih: 21.02.2024).

Hasta onayı: OSB ve kontrol grubunun prenatal ve perinatal özellikleri retrospektif olarak sosyo-demografik ve Araştırma Veri Formu kullanılarak değerlendirilmiştir

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.B., H.İ., E.Y.D., Veri Toplama veya İşleme: A.B., E.Y.D., M.A.A., S.B., Analiz veya Yorumlama: A.B., H.İ., E.Y.D., S.B., Literatür Arama: A.B., H.İ., K.B., Yazan: A.B., H.İ., K.B., E.Y.D., M.A.A., S.B.

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

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

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American psychiatric association Washington, DC. 2013:28-41.
2. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. MMWR Surveill Summ. 2023;72:1-14.
3. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr. 2022;48:112.
4. Rogge N, Janssen J. The economic costs of autism spectrum disorder: a literature review. J Autism Dev Disord. 2019;49:2873-900.
5. Valicenti-McDermott M, Lawson K, Hottinger K, Seijo R, Schechtman M, Shulman L, et al. Parental stress in families of children with autism and other developmental disabilities. J Child Neurol. 2015;30:1728-35.
6. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. Psychiatry Res. 2014;220:410-7.
7. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. Front Psychiatry. 2014;5:53.
8. Nardone S, Elliott E. The Interaction between the Immune System and epigenetics in the etiology of autism spectrum disorders. Front Neurosci. 2016;10:329.
9. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. Int J Epidemiol. 2014;43:443-64.
10. Höfer J, Hoffmann F, Kamp-Becker I, Poustka L, Roessner V, Stroth S, et al. Pathways to a diagnosis of autism spectrum disorder in Germany: a survey of parents. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2019;13:16.
11. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009;195:7-14.
12. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. Pediatrics. 2011;128:344-55.
13. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:287-300.
14. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:618-27.
15. Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, et al. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: a systematic review – part I: the past and the present. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;110:110326.
16. Wallace AE, Anderson GM, Dubrow R. Obstetric and parental psychiatric variables as potential predictors of autism severity. J Autism Dev Disord. 2008;38:1542-54.
17. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J Autism Dev Disord. 1980;10:91-103.
18. Gassaloğlu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Validity and reliability analysis of Turkish version of childhood autism rating scale. Türk Psikiyatri Dergisi. 2016;27:266-74.
19. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. Am J Public Health. 2007;97:1756-7.
20. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Mol Autism. 2017;8:13.

21. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, et al. Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. *J Clin Med*. 2019;8:217.
22. Elsabbagh M. Linking risk factors and outcomes in autism spectrum disorder: is there evidence for resilience? *BMJ*. 2020;368:l6880.
23. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135:29-41.
24. Jung Y, Lee AM, McKee SA, Picciotto MR. Maternal smoking and autism spectrum disorder: meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Sci Rep*. 2017;7:4315.
25. Rosen BN, Lee BK, Lee NL, Yang Y, Burstyn I. Maternal smoking and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:1689-98.
26. Kim B, Ha M, Kim YS, Koh YJ, Dong S, Kwon HJ, et al. Prenatal exposure to paternal smoking and likelihood for autism spectrum disorder. *Autism*. 2021;25:1946-59.
27. Yazıcı İP. Evaluation of prenatal and perinatal features in children diagnosed with autism spectrum disorder: is there a gender difference? *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2020;27:187-95.
28. Butt TK, Farooqui R, Khan MA. Risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:428-32.
29. Gieron-Korthals M, Colón J. Hypoxic-ischemic encephalopathy in infants: new challenges. *Fetal Pediatr Pathol*. 2005;24:105-20.
30. Majeed R, Memon Y, Majeed F, Shaikh NP, Rajar UD. Risk factors of birth asphyxia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19:67-71.
31. Chien YL, Chou MC, Chou WJ, Wu YY, Tsai WC, Chiu YN, et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*. 2019;23:783-91.
32. Amin SB, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with autism spectrum disorders: a systematic review. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:1455-63.
33. Ronsmans C, Achadi E, Cohen S, Zazri A. Women's recall of obstetric complications in south Kalimantan, Indonesia. *Stud Fam Plann*. 1997;28:203-14.



HIV Pozitif Hastalarda Kemik İliği Değişiklikleri ile Hemogram Bulguları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Relationship Between Bone Marrow Changes and Hemogram Findings in HIV-Positive Patients

Abdulkadir KARIŞMAZ¹, Vahit Can ÇAVDAR², Mehmet Hilmi DOĞU³, Ceyda ASLAN³, Nagehan Didem SARI⁴,
Gülben ERDEM HUQ⁵, Rafet EREN⁶

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Liv Hospital, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalarda kemik iliği (Kİ) değişiklikleri ile başlangıç laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmış olup, miyeloid hiperplazi, eritroid hiperplazi ve megakaryosit aktivitesi gibi hematopoietik sistem değişiklikleri üzerinde durulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 57 HIV pozitif hasta dahil edildi. Hücresellik, plazma hücre oranı, retikülin lif oranı ve miyeloid ve eritroid hiperplazi gibi spesifik özellikler dahil olmak üzere Kİ bulguları analiz edildi. Beyaz kan hücresi (BKH), hemoglobin (HGB), hematokrit (HT), trombosit ve CD4 sayıları dahil olmak üzere başlangıç laboratuvar parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Hücresellik ile BKH ($r=0,40$, $p=0,005$), monosit ($r=0,40$, $p=0,005$) ve CD8 sayıları ($r=0,32$, $p=0,02$) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Plazma hücre oranı HGB ($r=-0,35$, $p=0,01$), HT ($r=-0,35$, $p=0,01$) ve albümin (ALB) ($r=-0,50$, $p<0,001$) ile negatif korelasyon gözlemlendi. Retikülin lif oranı BKH ($r=-0,30$, $p=0,03$), HGB ($r=-0,32$, $p=0,02$) ve ALB ($r=-0,35$, $p=0,008$) ile negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: HIV pozitif hastalardaki Kİ değişiklikleri, miyeloid ve eritroid hiperplazi gibi, periferik kan parametrelerinde önemli değişikliklerle ilişkilidir ve bu popülasyonda kapsamlı hematolojik değerlendirmelerin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular, HIV ile ilişkili hematopoietik disfonksiyonun ve klinik etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HIV, kemik iliği, miyeloid hiperplazi, eritroid hiperplazi, hematopoietik disfonksiyon, laboratuvar bulguları

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the relationship between bone marrow (BM) changes and initial laboratory findings in Human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients, focusing on hematopoietic system alterations such as myeloid hyperplasia, erythroid hyperplasia, and megakaryocyte activity.

Materials and Methods: A total of 57 HIV-positive patients were included in this retrospective study. BM findings, including cellularity, plasma cell ratio, reticulin fiber ratio, and specific features such as myeloid and erythroid hyperplasia, were analyzed. Initial laboratory parameters, including white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), platelet, and CD4 counts, were assessed.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdulkadir KARIŞMAZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: kkarismaz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5556-7501

Geliş Tarihi/Received: 13.01.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Karışmaz A, Çavdar VC, Doğu MH, Aslan C, Sarı ND, Erdem Huq G, Eren R. HIV pozitif hastalarda kemik iliği değişiklikleri ile hemogram bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Nam Kem Med J. 2025;13(1):76-86



Results: Significant positive correlations were observed between cellularity and WBC ($r=0.40$, $p=0.005$), monocyte ($r=0.40$, $p=0.005$), and CD8 counts ($r=0.32$, $p=0.02$). Plasma cell ratio showed negative correlations with HGB ($r=-0.35$, $p=0.01$), HCT ($r=-0.35$, $p=0.01$), and albumin (ALB) ($r=-0.50$, $p<0.001$). Reticulin fiber ratio was negatively correlated with WBC ($r=-0.30$, $p=0.03$), HGB ($r=-0.32$, $p=0.02$), and ALB ($r=-0.35$, $p=0.008$).

Conclusion: BM changes in HIV-positive patients, such as myeloid and erythroid hyperplasia, are associated with significant alterations in peripheral blood parameters, highlighting the importance of comprehensive hematological evaluations in this population. These findings contribute to a better understanding of HIV-related hematopoietic dysfunction and its clinical implications.

Keywords: HIV, bone marrow, myeloid hyperplasia, erythroid hyperplasia, hematopoietic dysfunction, laboratory findings

GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, hem bireysel hastalar hem de sağlık sistemleri üzerinde önemli etkileri olan büyük bir küresel halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. HIV'i ölümcül bir durumdan yönetilebilir kronik bir hastalığa dönüştüren antiretroviral tedavideki (ART) önemli gelişmelere rağmen, virüs derin sistemik etkiler yaratmaya devam etmektedir. HIV'in etkisinin en önemli ve henüz yeterince araştırılmamış alanlarından biri, hematopoetik sistem ve kemik iliği (Kİ) fonksiyonu üzerindeki etkisidir. HIV'in kan hücresi üretimini ve Kİ mimarisini etkileme mekanizmalarını anlamak kritik önem taşımaktadır, çünkü bu değişiklikler genellikle hastalığın ilerlemesi, tedaviye yanıt ve genel hasta sonuçları ile doğrudan ilişkilidir¹.

Kİ fonksiyonu tarafından yönlendirilen hematopoetik sistem, sırasıyla oksijen taşınması, bağışıklık savunması ve hemostaz için hayati önem taşıyan kırmızı kan hücreleri (KKH'ler), beyaz kan hücreleri (BKH'ler) ve trombositlerin (PLT) yeterli seviyelerini korumak için gereklidir. HIV pozitif hastalarda virüs, Kİ progenitör hücrelerini enfekte ederek bu süreçleri hem doğrudan hem de sistemik enflamasyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve beslenme eksikliklerini tetikleyerek dolaylı olarak bozar. Anemi, lökopeni, trombositopeni ve Kİ hücreliliğindeki değişiklikler de dahil olmak üzere ortaya çıkan hematolojik anormallikler, morbidite ve yaşam kalitesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir².

HIV pozitif bireylerde en sık görülen hematolojik belirtilerden biri olan anemi multifaktöriyel kökenlidir ve kronik enflamasyon, beslenme eksiklikleri (örn. demir, B12 vitamini ve folat) ve Kİ baskılanmasını kapsar. Bazı olgularda gözlenen eritroid hiperplazisi, anemiye yanıt olarak telafi edici bir mekanizmayı yansıtır ancak altta yatan ilik fonksiyon bozukluğuna da işaret edebilir. Benzer şekilde, lökopeni, özellikle de nötropeni, bağışıklık sisteminin enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini tehlikeye atarak HIV pozitif hastaların klinik yönetimini daha da karmaşık hale getirir. Genellikle immün trombositopenik purpura veya megakaryositler üzerindeki doğrudan viral etkilerle ilişkili olan trombositopeni, kanama ve tromboz açısından önemli riskler oluşturmaktadır. Buna karşın, bazı hastalarda trombositoz veya normal PLT sayıları görülebilir ve bu da HIV'deki hematolojik yanıtların heterojenliğini vurgular.

Kİ incelemesi, bu hematolojik değişikliklere yol açan altta yatan patoloji hakkında önemli bilgiler sağlar. Miyeloid ve eritroid hiperplazi, artmış megakaryosit aktivitesi, retikülin fibrozisi, granülom oluşumu ve lenfoid nodüller HIV pozitif hastalarda sıklıkla gözlenen değişikliklerden bazılarıdır. Kİ hiposelülerden hiperselülerlere kadar değişebilen hücreliliği, hematopoetik aktivite ile ilik hasarı arasındaki dengeyi yansıtır. Örneğin, artmış hücrelilik sistemik enflamasyon ve daha yüksek viral yüklerle ilişkili olabilirken, hiposelülerite ileri immünosupresyon veya ilik tükenmesine işaret edebilir³.

HIV pozitif hastalarda hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama korpusküler hacim (OKH), BKH sayısı, PLT sayısı gibi periferik kan laboratuvar parametreleri ve C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi enflamatuar belirteçler rutin olarak ölçülür⁴. Bu parametreler, hastaların hematolojik ve enflamatuar durumunun anlık görüntüsünü sağlar ve genellikle hastalığın ilerlemesini, ART'ye yanıtı ve fırsatçı enfeksiyon veya diğer komplikasyon riskini değerlendirmek için Kİ bulgularıyla birlikte kullanılır. Bu parametreler ile Kİ değişiklikleri arasındaki korelasyon, tanılal doğruluğu ve terapötik karar verme sürecini iyileştirme potansiyeline sahip olduğundan, kritik bir çalışma alanı olmaya devam etmektedir⁵. Birçok çalışma HIV pozitif bireylerde hematolojik anormallikleri belgelemiş olsada, Kİ değişiklikleri ile periferik kan bulguları arasındaki doğrudan ilişki hakkında sınırlı araştırma vardır. Örneğin, miyeloid hiperplazi varlığı yüksek BKH sayılarıyla bağlantılı olabilirken, retikülin fibrozisi ilik fonksiyonunu bozarak anemiye katkıda bulunabilir. Benzer şekilde, megakaryosit aktivitesindeki farklılıklar PLT sayıları ve fonksiyonlarındaki farklılıkları açıklayabilir. Bu ilişkiler, HIV'deki hematolojik belirtilerin patofizyolojisini anlamak ve hastalığın ilerlemesini ve tedavi etkinliğini izlemek için potansiyel biyobelirteçleri tanımlamak için gereklidir. Bu çalışma, HIV-pozitif hastalarda Kİ değişiklikleri ile hemogram bulguları arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde değerlendirerek bu boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. Spesifik hematolojik parametreler (örn. HGB, HCT, BKH, PLT ve enflamatuar belirteçler) ve Kİ değişiklikleri (örn. hücrelilik, retikülin fibrozisi ve hiperplazi) arasındaki korelasyonları analiz ederek, klinik uygulamayı bilgilendirebilecek kalıpları ortaya çıkarmayı amaçlıyoruz. Çalışma ayrıca viral yük, CD4/CD8 sayıları ve sistemik enflamasyon gibi diğer faktörlerin bu

hematolojik değişiklikler üzerindeki etkisini de göz önünde bulundurmaktadır⁶.

HIV enfeksiyonunun hematolojik belirtileri, hastalığın sistemik etkisinin kritik bir yönüdür ve hasta yönetimi ve prognozu üzerinde önemli etkileri vardır. Bu çalışma, Kİ değişiklikleri ve hemogram bulguları arasındaki etkileşimi araştırarak, hematopoetik sistemin HIV enfeksiyonuna verdiği yanıtın daha iyi anlaşılmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Bu tür bilgiler, tanı stratejilerini geliştirme, terapötik müdahalelere rehberlik etme ve nihayetinde klinik ortamlarda HIV pozitif bireylerin bakımını geliştirme potansiyeline sahiptir⁷.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Dizaynı ve Popülasyon

Bu retrospektif çalışma HIV pozitif hastalarda Kİ değişiklikleri ile hemogram bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapıldı. Nedeni bilinmeyen periferik sitopenileri aydınlatmak için tüm hastalarda Kİ incelemesi yapıldı. Çalışmaya HIV tanısı konan ve klinik tedavilerinin bir parçası olarak Kİ aspirasyonu ve biyopsisi yapılan 57 hasta dahil edildi. Çalışma onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından verilmiştir (karar no: 126, tarih: 29.11.2024).

Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilme kriterleri şöyledi: HIV enfeksiyonu tanısı doğrulanmış, tam kan sayımı (TKS) sonuçları ve Kİ inceleme bulguları mevcut olan 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalar. Eşlik eden hematolojik maligniteleri, yakın zamanda kemoterapi görmüş veya miyelodisplastik sendromlar veya ciddi beslenme yetersizlikleri gibi Kİ fonksiyonunu etkilediği bilinen diğer durumları olan hastalar hariç tutulmuştur.

Verilerin Toplanması

Veriler hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildi. Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet), klinik parametreler, TKS sonuçları ve Kİ biyopsi bulguları kaydedildi. Laboratuvar parametreleri arasında BKH sayısı, HGB, HCT, OKH, PLT sayısı, ortalama trombosit hacmi (ÖTH), nötrofil (NEU), monosit (MON) ve lenfosit (LYM) sayılarının yanı sıra ESH ve CRP gibi enflamatuar belirteçler yer aldı. Kİ bulguları arasında hücresellik, miyeloid hiperplazi, eritroid hiperplazi, megakaryosit aktivitesi, retikülin fibrozisi, plazma hücresi oranı ve granülom veya lenfoid nodül varlığı yer aldı. CD4 ve CD8 sayıları, viral yük ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri [alanin aminotransferaz (ALT), albümin (ALB), kreatinin] gibi ek parametreler de analiz edildi.

Kemik İliği Değerlendirmesi

Kİ aspirasyonu ve biyopsisi yapılarak deneyimli hematopatologlar tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametreler arasında hücresellik (yüzde olarak ifade edilir), retikülin fibrozisinin derecesi (0-3 ölçeğinde derecelendirilir) ve hiperplazi, granülomlar veya lenfoid nodüller gibi spesifik morfolojik değişikliklerin varlığı yer almıştır.

İstatiksel Analiz

Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılımlı veriler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya normal dağılımlı olmayan veriler için medyan (min.-maks.) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılımlı sürekli değişkenler için Student's t-testi kullanılırken, normal dağılımlı olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kİ bulguları ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler normal dağılımlı veriler için Pearson korelasyon katsayısı ve normal dağılımlı olmayan veriler için Spearman'ın sıra korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. P-değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, hastalıkla ilişkili hematopoetik değişiklikleri daha iyi anlamak için 57 HIV pozitif hastada Kİ değişiklikleri ile hemogram bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Analiz demografik özellikleri, Kİ bulgularını ve TKS ve enflamatuar belirteçler gibi başlangıç laboratuvar parametrelerini içerdi. Miyeloid hiperplazi, eritroid hiperplazi, megakaryosit aktivitesi, retikülin fibrozisi, plazma hücre oranı ve granülom veya lenfoid nodüllerin varlığı gibi temel Kİ değişiklikleri değerlendirildi ve laboratuvar bulgularıyla karşılaştırıldı. Spesifik hematolojik parametreler ile Kİ değişiklikleri arasında önemli korelasyonlar tespit edildi ve HIV enfeksiyonu bağlamında periferik kan değişiklikleri ile Kİ patolojisi arasındaki etkileşime dair değerli bilgiler sağlandı. Sonuçlar, ilgili istatistiksel analizler eşliğinde aşağıdaki bölümlerde ayrıntılı olarak sunuldu.

Tablo 1'e göre, yaş, cinsiyet ve Kİ özellikleri açısından çeşitli bir grubu temsil eden toplam 57 HIV-pozitif hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları minimum 22 ile maksimum 74 arasında değişmekte olup ortalama yaş $44,2 \pm 12,1$ idi ve bu da hastalıktan ağırlıklı olarak etkilenen orta yaşlı nüfusu yansıtmaktaydı. Ortanca yaştan 42 olması, hastaların yarısının bu yaştan altında olduğunu göstermekte ve çalışma popülasyonundaki geniş yaş aralığını vurgulamaktaydı.

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı		
Tanımlayıcı özellikler	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min.-maks.)
Yaş	44,2 $\pm$ 12,1	42 (22-74)
	Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	3	5,3
Erkek	54	94,7
Miyeloid hiperplazi		
Yok	30	52,6
Var	27	47,4
Eritroid hiperplazi		
Yok	36	63,2
Var	21	36,8
Megakaryositler		
Düşük	3	5,3
Normal	12	21,1
Yüksek	42	73,7
Granülom		
Yok	53	93
Var	4	7
Lenfoid nodüller		
Yok	48	84,2
Var	9	15,8
	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min.-maks.)
BKH	5309,81 $\pm$ 3490,44	5030 (10-17030)
HGB	10,56 $\pm$ 2,47	10,5 (6,10-16,30)
HT	31,67 $\pm$ 7,06	31,7 (17,60-48,1)
OKH	84,51 $\pm$ 5,52	84,8 (71-96)
TR	187056,61 $\pm$ 119060	205000 (2000-460000)
ÖTH	9,82 $\pm$ 2,02	9,8 (0-13,20)
NEU	3295,09 $\pm$ 2682,25	2850 (0-14240)
MON	475,85 $\pm$ 763,88	400 (0-5660)
LYM	1206,61 $\pm$ 1119,61	1020 (0-5920)
ESH	54,47 $\pm$ 27,83	53 (2-125)
CRP	53,67 $\pm$ 64,47	30 (0,54-268)
Kreatinin	0,77 $\pm$ 0,27	0,71 (0,28-1,60)
ALT	69,62 $\pm$ 206,81	23 (5-1490)
ALB	3,32 $\pm$ 0,89	3,23 (1,64-5,30)
CD4 (%)	17,61 $\pm$ 13,46	15 (1,15-57)
CD4	232,42 $\pm$ 326,06	98 (4-1772)
CD8 (%)	72,56 $\pm$ 14,05	75 (35-94)
CD8	873,55 $\pm$ 866,57	650 (11-4461)
Viral yük (kopya/mL)	2349065,36 $\pm$ 612564,41	129502 (20-30082029)
Hüresellik (%)	60,85 $\pm$ 20,19	60 (5-100)
Plazma hücre oranı (%)	7,92 $\pm$ 7,03	10 (0-20)
Retikülün lif oranı	1,39 $\pm$ 0,68	1 (0-3)

SS: Standard sapma, BKH: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, HT: Hematokrit, OKH: Ortalama korpusküler hacim, TR: Trombosit, ÖTH: Ortalama trombosit hacmi, NEU: Nötrofil, MON: Monosit, LYM: Lenfosit, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reactive protein, ALT: Alanin aminotransferaz, ALB: Albümin

Cinsiyet dağılımı açısından, katılımcıların çoğunluğu erkek (%94,7) iken, sadece %5,3'ü kadındı; bu da HIV-pozitif bireylerin demografik özelliklerinde veya çalışmaya alım sürecinde potansiyel bir cinsiyet eşitsizliğine işaret etmekteydi.

Kİ özellikleri hastalar arasında farklılık göstermiş olup, neredeyse yarısında (%47,4) Kİ'nin miyeloid hücre üretiminde artmış bir aktiviteye işaret eden miyeloid hiperplazi görülmüştür. Hastaların %36,8'inde eritroid hiperplazisi gözlenmiştir ve bu da KKH öncül üretimindeki değişiklikleri yansıtmaktadır. Olası lokalize enflamasyon veya enfeksiyon belirtisi olan granülom oluşumu olguların %7'sinde görülürken, lenfoid doku aktivitesinin göstergesi olan lenfoid nodüller hastaların %15,8'inde mevcuttu.

TR üretiminde önemli bir rol oynayan megakaryosit seviyeleri açısından, hastaların sadece %5,3'ünde düşük seviyeler görülürken, %21,1'inde normal seviyeler görüldü ve önemli bir çoğunluğunda (%73,7) megakaryosit seviyeleri yükseldi. Bu bulgular Kİ aktivitesindeki varyasyonları vurgulamakta ve bu hematopoetik değişiklikler ile HIV'in klinik belirtileri arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Hasta demografisi ve Kİ özelliklerinin bu kapsamlı değerlendirmesi, HIV enfeksiyonunun hematolojik etkilerinin anlaşılması için önemli bir temel sağlamakta ve laboratuvar parametreleri ile klinik sonuçlar arasındaki daha ileri korelasyonların araştırılması için zemin hazırlamaktadır.

Başlangıç laboratuvar bulguları ile Kİ bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 2).

Hüresellik ile BKH değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardı (BKH değerleri arttıkça hüresellik değerleri de arttı) ve korelasyon katsayısı $r=0,40$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+=0,005$).

Hüresellik ve MON değerleri arasında da pozitif bir korelasyon vardı (MON değerleri arttıkça hüresellik değerleri de arttı) ve $r=0,40$ korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+=0,005$).

Hüresellik ve CD8 değerleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (CD8 değerleri arttıkça hüresellik değerleri de yükseldi) ve korelasyon katsayısı $r=0,32$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+=0,02$).

Hüresellik ile HGB, HCT, OKH, TR, ÖTH, NEU, LYM, ESH, CRP, kreatinin, ALT, ALB, CD4 (%), CD4 sayısı, CD8 (%) veya viral yük (kopya/mL) değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p^+>0,05$).

Plazma hücresi oranı (%) için HGB değerleri ile negatif bir korelasyon gözlemlendi (HGB değerleri azaldıkça plazma hücresi oranı arttı) ve korelasyon katsayısı $r=0,35$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+=0,01$).

Plazma hücre oranı (%) ile HCT değerleri arasında da negatif bir korelasyon bulundu (HCT değerleri azaldıkça plazma hücre oranı arttı) ve korelasyon katsayısı $r=0,35$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+=0,01$).

Benzer şekilde, plazma hücre oranı (%) ile ALB değerleri arasında negatif bir korelasyon vardı (ALB değerleri azaldıkça plazma hücre oranı arttı, korelasyon katsayısı $r=0,50$ idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+<0,001$).

Plazma hücre oranı (%) ile CD4 (%) değerleri ($r=0,40$, $p^+=0,005$), CD4 sayısı ($r=0,42$, $p^+=0,001$) ve CD8 (%) değerleri ($r=0,40$, $p^+=0,005$) arasında da negatif korelasyonlar gözlemlendi.

Plazma hücre oranı (%) ile BKH, OKH, TR, ÖTH, NEU, MON, LYM, ESH, CRP, kreatinin, ALT, CD8 sayısı veya viral yük (kopya/ml) değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p^+>0,05$).

Retikülün lif oranı için, BKH değerleri ile negatif bir korelasyon bulundu (BKH değerleri azaldıkça, retikülün lif oranı artmıştır) ve korelasyon katsayısı $r=0,30$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{++}=0,03$).

HGB değerleri ile de negatif bir korelasyon bulundu (HGB değerleri azaldıkça retikülün lif oranı arttı) ve korelasyon katsayısı $r=0,32$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{++}=0,02$).

Benzer şekilde, retikülün lif oranı ile HCT değerleri arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi (HCT değerleri azaldıkça retikülün lif oranı arttı) ve korelasyon katsayısı $r=0,35$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{++}=0,008$).

ALB değerleri ile de negatif bir korelasyon gözlemlendi (ALB değerleri azaldıkça retikülün lif oranı arttı) ve korelasyon katsayısı $r=0,35$ olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{++}=0,008$).

Retikülün lif oranı ile OKH, TR, ÖTH, NEU, MON, LYM, ESH, CRP, kreatinin, ALT, CD4 (%), CD4 sayısı, CD8 sayısı, CD8 (%) veya viral yük (kopya/mL) değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p^{++}>0,05$).

Başlangıç laboratuvar parametrelerindeki ortalama veya medyan farklılıklar miyeloid hiperplazi varlığına göre değerlendirildi (Tablo 3).

BKH için ortalama $\pm$ SS ve ortanca (Q_1-Q_3) değerleri miyeloid hiperplazisi olmayan hastalarda $4214 \pm 2572,54$ ve 3920 ($1930-5540$), miyeloid hiperplazisi olan hastalarda $6908,52 \pm 3802,17$ ve 6160 ($4250-9210$) idi. Gruplar arasında BKH değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{++}=0,005$).

NEU için ortalama $\pm$ SS ve ortanca (Q_1-Q_3) değerleri miyeloid hiperplazisi olmayan hastalarda $2453,67 \pm 1491,26$ ve 2250 ($1525-3575$), miyeloid hiperplazisi olan hastalarda

Tablo 2. İlk laboratuvar bulguları ile kemik iliği bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Parametre	Hüresellik (%)		Plazma hücre oranı (%)		Retikülün lif oranı	
	r	p ⁺	r	p ⁺	r	p ⁺⁺
BKH	0,40	0,005	-0,18	0,17	-0,30	0,03
HGB	-0,11	0,45	-0,35	0,01	-0,32	0,02
HT	-0,10	0,48	-0,35	0,01	-0,35	0,008
OKH	-0,02	0,89	0,08	0,58	0,22	0,09
TR	0,12	0,37	-0,21	0,12	-0,30	0,03
ÖTH	-0,01	0,95	0,13	0,33	0,01	0,92
NEU	0,16	0,24	-0,06	0,66	-0,15	0,30
MON	0,40	0,005	-0,17	0,21	0,02	0,90
LYM	0,15	0,26	-0,11	0,43	0,04	0,75
ESH	0,05	0,70	0,12	0,41	0,07	0,60
CRP	-0,08	0,56	0,07	0,63	0,24	0,07
Kreatinin	-0,04	0,75	-0,14	0,30	-0,13	0,33
ALT	-0,05	0,73	-0,11	0,42	0,14	0,30
ALB	-0,14	0,31	-0,50	<0,001	-0,35	0,008
CD4 (%)	-0,07	0,62	-0,40	0,005	-0,12	0,39
CD4	0,25	0,06	-0,42	0,001	-0,19	0,16
CD8 (%)	0,25	0,06	0,40	0,005	0,02	0,89
CD8	0,32	0,02	-0,18	0,19	-0,09	0,52
Viral yük (kopya/mL)	0,12	0,36	0,23	0,08	0,002	0,99

⁺Pearson Correlation, ⁺⁺Spearman Correlation, $p<0,05$ anlamlılık. BKH: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, HT: Hematokrit, OKH: Ortalama korpusküler hacim, TR: Trombosit, ÖTH: Ortalama trombosit hacmi, NEU: Nötrofil, MON: Monosit, LYM: Lenfosit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reactive protein, ALT: Alanin aminotransferaz, ALB: Albümin, r: Pearson correlation coefficient

4382,22±3177,85 ve 3600 (2110-5240) idi. NEU değerlerinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{++}=0,01$).

Tablo 3'te listelenen diğer laboratuvar parametreleri için ortalama $\pm$ SS ve medyan (Q_1-Q_3) değerleri, miyeloid hiperplazi varlığına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermedi. Bu parametreler arasında HGB, HCT, OKH, TR, ÖTH, MON, LYM, ESH, CRP, kreatinin, ALT, ALB, CD4 (%), CD4 sayısı, CD8 (%), CD8 sayısı ve viral yük (kopya/mL) yer almaktaydı ($p>0,05$).

Başlangıç laboratuvar parametrelerindeki ortalama veya medyan farklar eritroid hiperplazi varlığına göre değerlendirildi (Tablo 4).

CD8 (%) için ortalama $\pm$ SS değeri eritroid hiperplazisi olmayan hastalarda 69,33±15,01 ve eritroid hiperplazisi olan hastalarda

78,49±9,91 idi. Gruplar arasındaki CD8 (%) değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^+=0,007$).

Diğer laboratuvar parametreleri için ortalama $\pm$ SS ve medyan (Q_1-Q_3) değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Bu değerler, eritroid hiperplazi varlığına göre BKH, HGB, HCT, OKH, TR, ÖTH, NEU, MON, LYM, ESH, CRP, kreatinin, ALT, ALB, CD4 (%), CD4 sayısı, CD8 sayısı ve viral yük (kopya/mL) ($p>0,05$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Başlangıç laboratuvar parametrelerindeki ortalama veya medyan farklar megakaryosit varlığına göre değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 3. Miyeloid hiperplazi varlığına dayanarak başlangıç laboratuvar parametrelerindeki farklılıkların değerlendirilmesi

Miyeloid hiperplazi	Yok	Var	
	Ortalama $\pm$ SS Medyan (Q_1-Q_3)	Ortalama $\pm$ SS Medyan (Q_1-Q_3)	p-değeri
BKH	4214±2572,54 3920 (1930-5540)	6908,52±3802,17 6160 (4250-9210)	0,005 ⁺⁺
HGB	10,72±2,52	10,51±2,57	0,76 ⁺
HT	32,09±7,26	31,52±7,11	0,76 ⁺
OKH	85,27±5,93	83,32±4,85	0,19 ⁺
TR	174400±118673,59 175000 (46000-232500)	199259,26±122220,35 228000 (90000-288000)	0,29 ⁺⁺
ÖTH	10,17±1,63	9,52±2,37	0,24 ⁺
NEU	2453,67±1491,26 2250 (1525-3575)	4382,22±3177,85 3600 (2110-5240)	0,01 ⁺⁺
MON	374±251,57 320 (200-560)	611,11±1035,09 430 (210-520)	0,37 ⁺⁺
LYM	1258,67±1174,49 1020 (520-1600)	1308,89±1125,25 1280 (460-1620)	0,76 ⁺⁺
ESH	56,6±27,34	48,79±28,38	0,44 ⁺
CRP	53,65±72,87 25 (2,5-89)	50,61±52,34 35 (4-86)	0,63 ⁺⁺
Kreatinin	0,78±0,27	0,79±0,31	0,83 ⁺
ALT	94,33±268,63 27 (14,5-67,5)	33,59±58,28 18 (15-25)	0,09 ⁺⁺
ALB	3,39±0,79	3,26±1,06	0,56 ⁺
CD4 (%)	17,48±8,21	18,01±9,11	0,88 ⁺
CD4	201,63±257,32 86 (30,5-337,5)	266,04±375,09 134 (52-297)	0,26 ⁺⁺
CD8 (%)	71,27±16,12	74,3±11,02	0,42 ⁺
CD8	793,97±744,91 679 (405-1091)	955,96±980,35 633 (366-1102)	0,84 ⁺⁺
Viral yük (kopya/mL)	2276578,52±6533180,21 5544 (131-774202)	2323432,63±5443235,22 149000 (275-3470000)	0,35 ⁺⁺

*Student's t-test, **Mann-Whitney U test, Q_1-Q_3 : 25.-75. persentil. BKH: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemogloblin, HT: Hematokrit, OKH: Ortalama korpusküler hacim, TR: Trombosit, ÖTH: Ortalama trombosit hacmi, NEU: Nötrofil, MON: Monosit, LYM: Lenfosit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reactive protein, ALT: Alanin aminotransferaz, ALB: Albümin, SS: Stardart sapma

Tablo 5'te megakaryosit durumuna göre laboratuvar parametrelerinin ortalama $\pm$ SS ve medyan (Q_1 - Q_3) değerleri verilmiştir. Bu değerlere göre megakaryosit durumuna göre BKH, HGB, HCT, OKH, TR, ÖTH, NEU, MON, LYM, ESH, CRP, kreatinin, ALT, ALB, CD4 (%), CD4 sayısı, CD8 (%), CD8 sayısı ve viral yük (kopya/mL) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın bulguları, HIV pozitif hastalarda gözlemlenen hematolojik değişiklikler ve bunların Kİ bulgularıyla ilişkileri hakkında değerli sonuçlar sunmaktadır. 57 hastadan oluşan farklı bir örneklemin dahil edilmesi, çeşitli hematopoietik

parametrelerin ve bunların klinik etkilerinin ayrıntılı bir analizine olanak sağlamıştır. Bu sonuçlar, HIV'in hematopoietik sistem üzerindeki sistemik etkilerine ilişkin büyüyen kanıt grubuna katkıda bulunmakta ve daha fazla araştırma ve klinik alanları vurgulamaktadır⁸.

Bu çalışmanın temel gözlemlerinden biri, HIV pozitif hastalarda Kİ aktivitesindeki önemli çeşitliliktir ve bu, miyeloid hiperplazi (%47,4) ve eritroid hiperplazi (%36,8) varlığında yansıtılmıştır. Bu bulgular, HIV enfeksiyonunda sıklıkla gözlenen periferik sitopenilere karşı Kİ'nin telafi edici bir yanıt verdiğini düşündürmektedir. Miyeloid öncül hücrelerin artan üretimini yansıtan miyeloid hiperplazi, kronik bağışıklık aktivasyonuna ve beyaz kan hücrelerinin artan dönüşümüne bir yanıt olabilir.

Tablo 4. Eritroid hiperplazi varlığına dayanarak başlangıç laboratuvar parametrelerindeki farklılıkların değerlendirilmesi

Eritroid hiperplazi	Yok	Var	
	Ortalama $\pm$ SS Medyan (Q_1 - Q_3)	Ortalama $\pm$ SS Medyan (Q_1 - Q_3)	p-değeri
BKH	5326,94 $\pm$ 3554,76 5180 (3020-7180)	5770,48 $\pm$ 3362,14 5040 (3990-6385)	0,64 ^{††}
HGB	10,66 $\pm$ 2,45	10,55 $\pm$ 2,69	0,89 [†]
HT	31,98 $\pm$ 7,11	31,57 $\pm$ 7,33	0,84 [†]
OKH	84,39 $\pm$ 5,23	84,27 $\pm$ 6,04	0,94 [†]
TR	202972,22 $\pm$ 122040,15 208000 (99000-310000)	157380,95 $\pm$ 113298,93 189000 (38500-240500)	0,18 ^{††}
ÖTH	10,09 $\pm$ 1,47	9,49 $\pm$ 2,71	0,28 [†]
NEU	3191,11 $\pm$ 2438,33 2850 (1730-3940)	3669,05 $\pm$ 2905,09 3040 (2090-4540)	0,45 ^{††}
MON	517,5 $\pm$ 913,47 400 (180-510)	432,86 $\pm$ 244,19 410 (270-555)	0,57 ^{††}
LYM	1154,44 $\pm$ 1115,29 910 (360-1480)	1501,91 $\pm$ 1179,41 1280 (900-1655)	0,15 ^{††}
ESH	53,19 $\pm$ 27,21	52,55 $\pm$ 28,61	0,95 [†]
CRP	53,15 $\pm$ 72,79 19 (3-86)	50,59 $\pm$ 44,61 40 (7,81-95,5)	0,36 ^{††}
Kreatinin	0,80 $\pm$ 0,28	0,76 $\pm$ 0,31	0,63 [†]
ALT	83,47 $\pm$ 245,95 25 (17-50)	35,71 $\pm$ 65,99 18 (11,5-32,5)	0,08 ^{††}
ALB	3,38 $\pm$ 0,81	3,25 $\pm$ 1,06	0,59 [†]
CD4 (%)	19,52 $\pm$ 8,69	14,65 $\pm$ 8,99	0,19 [†]
CD4	247,36 $\pm$ 353,79 99 (37-341)	206,04 $\pm$ 248,37 94 (61-257)	0,86 ^{††}
CD8 (%)	69,33 $\pm$ 15,01	78,49 $\pm$ 9,91	0,007 [†]
CD8	776,17 $\pm$ 821,58 640 (433-912)	1032,76 $\pm$ 920,73 971 (371,5-1222)	0,08 ^{††}
Viral yük (kopya/mL)	1988185,61 $\pm$ 5630939,98 17057 (146-771404)	2817474,38 $\pm$ 6627244,34 411000 (223,5-3841738,5)	0,30 ^{††}

[†]Student's t-test, ^{††}Mann-Whitney U test, Q_1 - Q_3 : 25.-75. persentil. BKH: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, HT: Hematokrit, OKH: Ortalama korpusküler hacim, TR: Trombosit, ÖTH: Ortalama trombosit hacmi, NEU: Nötrofil, MON: Monosit, LYM: Lenfosit, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reactive protein, ALT: Alanin aminotransferaz, ALB: Albümin

Öte yandan, eritroid hiperplazi, genellikle ileri HIV olgularında görülen kronik hastalık anemisine ve virüsün eritropoez üzerindeki olası doğrudan etkilerine bağlanabilir.

Kİ hücreliliği ile BKH ve MON sayıları gibi laboratuvar parametreleri arasındaki önemli korelasyon, HIV pozitif bireylerde sistemik değişikliklere yanıt vermede Kİ'nin aktif rolünü vurgulamaktadır⁹.

Granülom oluşumu ve hastaların bir alt grubunda lenfoid nodüllerin varlığı (%7 ve %15,8), Kİ'nde meydana gelen çeşitli patolojik süreçleri göstermektedir. Granülomlar, HIV gibi bağışıklık sistemi baskılanmış durumlarda yaygın olan fırsatçı enfeksiyonları gösterebilirken, lenfoid nodüller anormal lenfoid aktiviteyi veya kalıntı bağışıklık tepkilerini yansıtabilir.

Bu çalışmadaki granülomların düşük yaygınlığı, hastalar arasında etkili ART kaynaklanıyor olabilir, çünkü ART'nin fırsatçı enfeksiyonları azalttığı bilinmektedir.

Dikkat çekici bir diğer bulgu ise hastaların çoğunda (73,7%) megakaryosit seviyelerinin yükselmesidir. Artan megakaryosit aktivitesi, HIV'de yaygın bir hematolojik anormallik olan trombositopeniyi ele almak için bir telafi mekanizması olabilir. Ancak düşük, normal veya yüksek megakaryosit seviyelerine sahip hastalar arasında TR sayımlarında önemli farklılıkların olmaması, periferik TR yıkımı veya bozulmuş TR fonksiyonu gibi megakaryosit aktivitesinin ötesindeki faktörlerin HIV ile ilişkili trombositopenide rol oynayabileceğini düşündürmektedir¹⁰.

Tablo 5. Megakaryositlerin varlığına dayanarak başlangıç laboratuvar parametrelerindeki farklılıkların değerlendirilmesi

Megakaryositlerin durumu	Düşük/normal	Yüksek	p-değeri
	Ortalama ± SS Medyan (Q ₁ -Q ₃)	Ortalama ± SS Medyan (Q ₁ -Q ₃)	
BKH	4517,33±3349,94 5030 (860-7510)	5837,86±3473,18 5180 (3325-7035)	0,34 ⁺⁺
HGB	10,92±2,91	10,51±2,41	0,60 ⁺
HT	32,28±8,11	31,66±6,85	0,78 ⁺
OKH	84,73±5,61	84,24±5,51	0,75 ⁺
TR	195866,67±119120,51 208000 (85000-310000)	182714,28±121476,34 191000 (66500-260500)	0,67 ⁺⁺
ÖTH	9,81±1,46	9,89±2,19	0,88 ⁺
NEU	2324,67±1709,55 2090 (490-3400)	3739,52±2780,02 3220 (2060-4540)	0,07 ⁺⁺
MON	404±306,68 410 (60-670)	515,71±841,55 410 (210-505)	0,98 ⁺⁺
LYM	1614±1553,92 1740 (250-2020)	1164,05±948,87 1020 (570-1395)	0,36 ⁺⁺
ESH	50,64±19,47	53,74±20,34	0,79 ⁺
CRP	51,12±76,47 10,6 (3-111)	52,59±59,15 40 (4-86)	0,50 ⁺⁺
Kreatinin	0,84±0,36	0,77±0,26	0,44 ⁺
ALT	138,33±376,68 23 (15-74)	40±58,68 21 (14,5-46,5)	0,57 ⁺⁺
ALB	3,65±0,96	3,22±0,87	0,13 ⁺
CD4 (%)	21,49±8,38	16,38±9,12	0,21 ⁺
CD4	298,27±315,68 208 (24-523)	208,52±318,27 94 (46-236,5)	0,49 ⁺⁺
CD8 (%)	67,68±16,74	74,5±12,48	0,11 ⁺
CD8	980,8±1022,06 687 (254-1227)	831,38±805,19 650 (429,5-1009)	0,70 ⁺⁺
Viral yük (kopya/mL)	1038476,67±2525412,51 411000 (206-771404)	2760397,76±6789031,72 123000 (171,5-1240000)	0,75 ⁺⁺

⁺Student's t-test, ⁺⁺Mann-Whitney U test, Q₁-Q₃: 25.-75. çeyrek. BKH: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, HT: Hematokrit, OKH: Ortalama korpusküler hacim, TR: Trombosit, ÖTH: Ortalama trombosit hacmi, NEU: Nötrofil, MON: Monosit, LYM: Lenfosit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reactive protein, ALT: Alanin aminotransferaz, ALB: Albümin, SS: Standart sapma

Plazma hücre oranı ile HGB, HCT, ALB ve CD4 sayıları gibi laboratuvar parametreleri arasındaki önemli ilişkiler, plazma hücre aktivitesinin HIV pozitif hastalarda hastalık ilerlemesi için bir belirteç görevi görebileceğini göstermektedir. Bu parametrelerle negatif korelasyon, artan plazma hücre aktivitesinin kötüleşen anemi, hipoalbüminemi ve immünoşüpresyonla aynı zamana denk gelebileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, BKH, HGB, HCT ve ALB düzeyleriyle negatif korelasyon gösteren retikülin lif oranı, Kİ fibrozunun HIV'de sitopenilere ve kötü klinik sonuçlara katkıda bulunmada potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, yaygın olmamakla birlikte Kİ fibrozunun kronik HIV enfeksiyonunda ortaya çıkabileceğini ve hematopoiezi olumsuz etkileyebileceğini öne süren önceki çalışmalarla tutarlıdır¹¹.

Bu çalışma ayrıca Kİ bulgularına dayalı viral yük ve CD8 sayıları gibi belirli parametrelerde önemli farklılıkların olmamasını da vurgulamaktadır. Bu parametreler HIV hastalığı aktivitesi ve bağışıklık tepkisinin kritik göstergeleri olsada, bu çalışmadaki belirli Kİ bulgularıyla korelasyonlarının olmaması, HIV patolojisini etkileyen birden fazla faktörün karmaşık etkileşimini yansıtabilir. Bu ilişkileri açıklamak için daha büyük örneklem boyutları ve daha kapsamlı analizler içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışma popülasyonundaki cinsiyet eşitsizliği, katılımcıların %94,7'sini erkeklerin oluşturması, örneklem temsiliyeti hakkında sorular ortaya çıkarmaktadır. Bu çarpık dağılım, sağlık hizmeti arama davranışındaki, bakıma erişimdeki veya cinsiyetler arasındaki yaygınlık oranlarındaki farklılıkları yansıtabilir. Gelecekteki çalışmalar, bulguların genelleştirilebilirliğini sağlamak için daha dengeli bir cinsiyet temsili hedeflemelidir¹².

Bu çalışma önemli bulgular sunarken, bazı sınırlılıkları da vardır. Çalışmanın retrospektif yapısı, gözlemlenen hematolojik değişiklikler ile HIV enfeksiyonu arasındaki nedenselliği çıkarsama yeteneğini sınırlamaktadır. Ek olarak, örneklem büyüklüğü ilk analizler için yeterli olsa da, HIV pozitif hastalardaki hematolojik değişikliklerin tam spektrumunu yakalayamayabilir. Dahası, çalışma hem laboratuvar hem de Kİ bulgularını etkileyebilecek ART rejimleri, tedavi süresi veya eşlik eden durumlar gibi olası karıştırıcı faktörleri hesaba katmamıştır. Bu çalışma, HIV pozitif hastalarda meydana gelen önemli hematopoietik değişiklikleri ve bunların klinik ve laboratuvar parametreleriyle karmaşık etkileşimlerini vurgulamaktadır. Bulgular, HIV yönetiminde kapsamlı hematolojik değerlendirmelerin önemini vurgulamakta ve bu değişikliklerin altında yatan mekanizmaları anlamaya yönelik gelecekteki araştırmalar için bir temel sağlamaktadır. Bu süreçlerin daha derin bir şekilde anlaşılması, HIV'in hematolojik komplikasyonlarını hafifletmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hedefli müdahalelerin geliştirilmesine yol açabilir¹³.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, HIV pozitif hastalarda hematolojik ve Kİ bulgularının kapsamlı bir değerlendirmesini sunarken, laboratuvar ve Kİ parametreleri arasındaki önemli ilişkileri ve farklılıkları vurgulayan ayrıntılı istatistiksel analizler ortaya koymaktadır. Her tablo, çeşitli hematopoietik değişiklikler ve klinik özellikler arasındaki etkileşime dair kritik bulgular sunmaktadır.

Tablo 1, çalışma popülasyonunun demografik ve Kİ özelliklerine dair temel bir anlayış sunmaktadır. $44,2 \pm 12,1$ yıllık ortalama yaş ve 42 yıllık medyan yaş, genellikle HIV'den etkilenen orta yaşlı bir demografiyi yansıtmaktadır. Baskın erkek hakimiyeti (%94,7), örneklenen popülasyondaki HIV'in cinsiyet dağılımı hakkında sorular ortaya çıkarmakta ve potansiyel olarak sağlık hizmetlerine erişim veya işe alım konusundaki önyargıları yansıtmaktadır.

İstatistiksel olarak, hastaların %47,4'ünde miyeloid hiperplazi ve %36,8'inde eritroid hiperplazi bulunması, Kİ'nin periferik sitopenilere karşı telafi edici bir yanıtını vurgulamaktadır. Benzer şekilde, PLT sayıları megakaryosit grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermese bile, artan megakaryosit seviyelerinin yüksek oranı (%73,7) önemli PLT üretim aktivitesini yansıtır. Granülomlar (%7) ve lenfoid nodüller (%15,8), bu kohorttaki potansiyel olarak fırsatçı enfeksiyonlar veya anormal bağışıklık aktivasyonu ile bağlantılı farklı Kİ patolojisini daha da vurgulamaktadır.

Tablo 2, başlangıç laboratuvar bulguları ile Kİ parametreleri arasındaki korelasyonları sunarak, altta yatan patofizyolojik mekanizmaları aydınlatan istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri vurgulamaktadır. Hücresellik göz önüne alındığında, hücresellik ile BKH, MON ve CD8 arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Bu bulgular, artan hücresellik kronik HIV enfeksiyonunun karakteristiği olan bağışıklık hücresi yenilenmesine karşı aktif bir Kİ yanıtını yansıttığını göstermektedir. HGB, HCT ve PLT sayıları gibi diğer parametreler önemli bir korelasyon göstermemiştir; bu da hücresellik değişikliklerinin KKH veya PLT öncüllerinden ziyade bağışıklık hücresi dinamiklerini daha çok yansıtabileceğini göstermektedir. Plazma Hücre Oranı açısından, HGB, HCT, ALB ve CD4 sayısı ile negatif korelasyonlar gözlemlendi. Bu bulgular, artmış plazma hücre aktivitesinin, ileri HIV'in ayırt edici özellikleri olan kötüleşen anemi ve hipoalbüminemi ile ilişkisini vurgulamaktadır. CD4 sayımları ile ters ilişki, plazma hücre hiperaktivitesinin hastalığın ileri evrelerinde immünoşüpresyona eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Retikülin lif oranı için, BKH, HGB, HCT ve ALB ile önemli negatif korelasyonlar bulundu. Bu bulgular, artmış retikülin lifleri ile temsil edilen Kİ fibrozunun sitopenilere ve hipoalbüminemiye katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu, fibrozun Kİ mikroçevresini bozarak hematopoiezi bozabileceği hipoteziyle örtüşmektedir¹⁴.

Tablo 3, miyeloid hiperplazi varlığına göre laboratuvar parametrelerindeki farklılıkları değerlendirmektedir. Miyeloid hiperplazisi olan hastalar, hiperplazisi olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek BKH ve NEU sayıları sergilediler. Bu sonuçlar, miyeloid hiperplazinin HIV pozitif hastalarda bağışıklık hücresi taleplerini karşılamak için sağlam bir telafi edici mekanizmayı yansıttığını göstermektedir. HGB, HCT, PLT ve CD4 sayıları dahil olmak üzere diğer parametreler, gruplar arasında önemli farklılıklar göstermemiştir; bu da miyeloid hiperplazinin, diğer hematopoietik soyları belirgin şekilde etkilemeden öncelikle beyaz kan hücresi soyunu etkilediğini düşündürmektedir.

Tablo 4 eritroid hiperplazi varlığına dayalı laboratuvar parametrelerindeki farklılıklara odaklanmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı tek bulgu eritroid hiperplazisi olan hastalarda daha yüksek CD8 (%) idi. Bu, eritropoietik aktivite ile bağışıklık tepkileri arasında olası bir bağlantı olduğunu ve muhtemelen bu alt grupta artan bağışıklık aktivasyonunu yansıttığını düşündürmektedir. HGB, HCT veya viral yük gibi diğer parametrelerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu ilişki eksikliği, eritroid hiperplazi dışındaki faktörlerin muhtemelen rol oynadığı HIV'deki aneminin çok faktörlü doğasını vurgulamaktadır.

Tablo 5, megakaryosit durumuna göre laboratuvar parametrelerindeki farklılıkları göstermektedir. Megakaryosit seviyeleri yüksek olan hastaların oranının yüksek olmasına rağmen, TRsayımlarında ve diğer laboratuvar parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, megakaryosit yükselmesinin, potansiyel olarak HIV'de artan trombos PLT yıkımı veya değişen işlev nedeniyle, periferik PLT sayımlarında doğrudan değişikliklere dönüşmeyebileceğini düşündürmektedir.

İstatistiksel Sonuçlar ve Klinik Önem

Tablolardan elde edilen bulgular, HIV'deki hematolojik değişikliklerin karmaşıklığını vurgulamaktadır. Anlamlı korelasyonlar ve farklılıklar, periferik kan parametreleriyle ilişkili olan miyeloid ve eritroid hiperplazi gibi belirli Kİ aktivitesi alanlarını göstermektedir. Bu bulgular, Kİ değerlendirmelerinin HIV pozitif hastalarda hastalık ilerlemesi ve olası komplikasyonlar hakkında kritik bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir¹⁵.

Ayrıca, belirli bağlamlarda viral yük veya CD4 sayıları gibi bazı parametrelerde anlamlı ilişkilerin olmaması, Kİ işlevi üzerindeki çok faktörlü etkileri çözmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunun altını çizmektedir. Bu çalışmada uygulandığı gibi gelişmiş istatistiksel yöntemlerin kullanımı, bulguların güvenilirliğini güçlendirmekte ve gelecekteki araştırmalar için sağlam bir temel sağlamaktadır.

Bu tablolardan elde edilen ayrıntılı istatistiksel analizlerin klinik yorumlara entegre edilmesi, HIV'in hematolojik etkisine ilişkin anlayışımızı geliştirir. Bu sonuçlar, belirli hematolojik anormallikleri ele almak için hedefli müdahalelere rehberlik edebilir ve nihayetinde HIV pozitif hastalar için sonuçları iyileştirebilir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Potansiyel sınırlamalar arasında retrospektif tasarım yer almakta olup, bu durum seçim yanlılığına neden olabilir ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Bu sınırlamalara rağmen, çalışma HIV pozitif hastalarda hematolojik ve kemik iliği bulguları arasındaki ilişkiye dair değerli bilgiler sunmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışma, HIV pozitif hastalarda önemli hematolojik ve Kİ değişikliklerini vurgulayarak laboratuvar parametreleri ile Kİ bulguları arasındaki kritik korelasyonları ortaya koymaktadır. Miyeloid ve eritroid hiperplazi ve yüksek megakaryosit seviyeleri, Kİ'nin HIV'in sistemik etkilerine karşı telafi edici yanıtlarını yansıtmaktadır. Plazma hücre oranı ile anemi ve immünsüpresyon belirteçleri arasındaki bağlantı gibi temel ilişkiler, HIV ile ilişkili hematopoietik disfonksiyonun karmaşıklığını vurgulamaktadır. Bu çalışma HIV ve hematopoez arasındaki etkileşime dair değerli bulgular sunarken, altta yatan mekanizmaları ve klinik çıkarımları keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu bulgular, komplikasyonları azaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için HIV yönetiminde kapsamlı hematolojik değerlendirmelerin önemini vurgulamaktadır¹⁶.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (karar no: 126, tarih: 29.11.2024).

Hasta Onayı: Geriye dönük çalışma.

Teşekkür

Yazarlar katılımcılara teşekkür etmektedirler.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Wanjari, A., Acharya, S., Singh, et al. A study of hematological profile in HIV/AIDS. *Int J Health Sci Res.* 2013;3:60-75.
2. Ntivuguruzwa E., Ishimwe A. P., Ufiteyezu P. D., et al. Assessment of haematological parameters in HIV patients attending kabutare district Hospital. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2024;14:26-29.
3. Lumbanraja Sarma Nursani, Siregar D. I. S. Association between red blood cell indices and CD4 count in HIV-positive reproductive women. *IOP Conference Series Earth and Environmental Science.* 2018;125:012027.
4. Khayati S., Bahri R., El Ferassani F., et al. Biological haematological manifestations of HIV infection. *Hemoglobin.* 2020;2:19-23.
5. Kamagate S., Bleyere M. N., Ouattara H., Toni Aquin T, et al. Blood biological parameters of population living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy in integrated centre for bioclinical research of Abidjan (Côte d'Ivoire). 2017;18:20-35.
6. Ilenko-Lobach N, Petrushanko T, Ilenko N, Bojchenko O. Clinical and haematological changes among hiv patients. *Georgian Med News.* 2022;322:126-130.
7. Santosh N. H., Rachita V. G., Sindhoora K., et al. Clinical profile of anaemia among HIV infected patients and its correlation with CD4+ count. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2015;4:10795-10802.
8. Kusnadi D., Liwang M. N. I., Katu S., et al. Correlation between the neutrophil-lymphocyte count ratio and bacterial infection in patient with human immunodeficiency virus. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* 2018;125:012029.
9. Amballi A. A., Ajibola A., Ogun S. A., et al. Demographic pattern and haematological profile in people living with HIV/AIDS in a university teaching hospital. *Scientific Research and Essay.* 2007;2:315-318.
10. Kokici M, Harxhi A, Çomo N, Shkurti K, Kokici F, Kraja D. Haematological changes in HIV infection. *International Journal of Ecosystems & Ecology Sciences.* 2016;6:19-24.
11. Mwanda OW. Haematological changes in human immunodeficiency virus infection. Part I: Review article. *East Afr Med J.* 1997;74:732-6.
12. Chitra C., Manipriya R., Deepa K. Haematological profile of human immunodeficiency virus infected patients. *Int J Res.* 2019;5:164.
13. Obiomah C. F., Obeagu E. I., Ochei K. C., et al. Hematological indices o HIV seropositive subjects in Nnamdi Azikiwe University teaching hospital (NAUTH), Nnewi. *Ann Clin Lab Res.* 2018;6:1-4.
14. Shruthi M. S., T. Elavarasan, R. D. Puvitha. Hematological profile of people living with HIV infection in Government Dharmapuri Medical College, Dharmapuri. *Int Arch Integr Med.* 2017;4:228-33.
15. Mittal S., Kittur S. K., Jadhav M., et al. Morphological study of bone marrow in HIV/AIDS patients with anaemia. *International Journal of Biomedical and Advanced Research.* 2014;5:527.
16. Saini D., Agrawal R. P., Meena B. L. (2019). Study of Hematological Manifestations in HIV/AIDS and to assess their correlation to severity of disease. *Saudi Journal of Medicine.* 2019;4:746-748.



Bitkisel Takviye Tüketimi: Nadir Bir Kolinergik Sendrom Olgusu

Herbal Supplement Consumption: A Rare Case of Cholinergic Syndrome

● Yaşar ÇATAL¹, ● Ömer Yusuf ERDURMUŞ², ● Ayça KOCA³

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Ordu Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ordu, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kilo kaybı için diyet takviyeleri, gerçek bir düzenleme olmaksızın yaygın olarak pazarlanmaktadır. Bu tür tıbbi olmayan takviyelerin doğal ve zararsız olduğu düşünüldüğü için kullanımı artmaktadır. 34 yaşında bir kadın, bitkisel takviye ve aloe vera konsantresi kronik kullanımından sonra uyuşukluk ve aşırı tükürük salgısı ile acil servisimize başvurdu. Olguda kolinergik toksidrom düşünüldü ve gerekli destek tedavisi verildi. Burada diyet takviyelerinin neden olduğu nadir bir kolinergik semptom olgusunu bildiriyoruz. Bu sayede diyet takviyeleri konusunda farkındalığı artırmayı ve literatüre katkı yapmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kolinergik sendrom, bitkisel takviye, acil servis

ABSTRACT

Dietary supplements for weight loss are widely marketed without true regularization. The use of such non-medical supplements is increasing, as they are often perceived to be natural and harmless. A 34-year-old-woman presented to our emergency department with lethargy and hypersalivation after chronic use of herbal supplement and aloe vera concentrate. In this case, a cholinergic toxidrome was considered, and appropriate supportive care was provided. We report here a rare case of cholinergic symptoms induced by dietary supplements. This aimed to raise awareness regarding dietary supplements and contribute to the literature.

Keywords: Cholinergic syndrome, herbal supplement, emergency department

GİRİŞ

Bitkisel takviyeler diyet takviyesi olarak kullanılır ve sıklıkla doğal, dolayısıyla zararsız olarak algılanır, ancak etiketlenmemiş içerikler önemli yan etkilere yol açabilir. Herbalife® ürünleri kilo vermeyi ve kiloyu korumayı teşvik etmesiyle bilinen karmaşık bir bitkisel formüldür, bu ürünler çoğunlukla içecekler, çay konsantreleri veya vitaminler gibi diğer takviyelerle birleştirilir¹. Ancak, literatür bitkisel ilaçlara bağlı hepatotoksisite tanımlarıyla doludur ve önceki yayınlarda

Herbalife® ürünleri hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir². Bu raporda, diyet takviyelerine bağlı nadir görülen bir kolinergik toksidrom olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında kadın hasta uyuşukluk, hipersalivasyon ve konuşma güçlüğü şikâyetleriyle acil servise başvurdu. İlgili bir tıbbi öyküsü bildirilmedi. Başvuru sırasında terliyor ve diyaforetikti, vital bulguları şöyleydi: kan basıncı 144/65

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yaşar ÇATAL, Kayseri Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-posta: yasaratal44@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9322-0181

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atf/Cite this article as: Çatal Y, Erdurmuş Ö.Y, Koca A. Herbal supplement consumption: a rare case of cholinergic syndrome. Nam Kem Med J. 2025;13(1):87-89



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

mmHg, kalp hızı 122/dakika, solunum hızı 22/dakika, oda havasında oksijen saturasyonu %84 ve vücut ısı 36,7 °C. İlk muayene sırasında uyanıktı, ancak kafası karışık görünüyordu, ağzından gelen aşırı sekresyonlar nedeniyle sorulara cevap veremiyordu ve mekanik emme gerektiriyordu. Fizik muayenede idrar inkontinansı dikkati çekti, hasta çok koopere değildi ve tüm ekstremitelerini hareket ettiriyordu. Motor, duyuşal ve serebellar fonksiyonların değerlendirilmesi ajitasyon nedeniyle zordu, ancak her iki gözbebeği de miyotikti. Başvuru sırasında yapılan rutin laboratuvar testlerinde kan glukozu 245 mg/dL, beyaz kan hücrelerini $27,6 \times 10^9/L$ ve potasyum 2,8 mmol/L olarak bulundu. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere diğer tüm testler normal sınırlar içindeydi. Başın bilgisayarlı tomografisinde normal sonuçlar elde edildi. İlaç zehirlenmesi olasılığı göz önünde bulundurularak, gastrik lavaj yapmak için nazogastrik tüp yerleştirildi ve ardından aynı tüpten aktif kömür uygulandı. Hayati değerlere ve diğer komplikasyonlara dikkat edilerek yeterli bir destekleyici bakım başlatıldı. Sorgulama sonucunda, hasta yakını son 3 ay içinde rutin olarak Herbalife® ürünleri (Herbalife® Formula 1 Shake Vanilla ve Herbal Aloe Concentrate Drinks) tükettiğini belirtti. Takip sırasında hastanın mekanik emme ihtiyacı azalmış, entübasyona ihtiyaç duymamış, oryantasyonu ve kooperasyonu düzelmiştir. Hasta 3 gün sonra taburcu edildi, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma gelişmedi. Taburcu edildikten bir hafta sonra hasta herhangi bir şikayeti olmadan dahiliye bölümünde muayene edildi ve herhangi bir ek test yapılmadı.

TARTIŞMA

Kolinerjik ajanlar, parasempatik sinir sisteminin başlıca nörotransmitteri olan asetilkoline yanıt veren muskarinik ve nikotinik reseptörleri tetikler. Saf bir kolinerjik toksidrom neredeyse her organ sistemini etkilemektedir. Kolinerjik toksidromları tanımlamak için DUMBBELS (dışkılama, idrara çıkma, miyozis, bronkore, bronkokonstriksiyon, emezis, lakrimasyon ve salivasyon) veya SLUDGE (salivasyon, lakrimasyon, idrara çıkma, dışkılama, gastrointestinal disfonksiyon ve emezis) gibi anımsatıcılar kullanılmıştır³. Bizim olgumuzda hipersalivasyon, miyozis ve idrar inkontinansı gibi semptomların ortaya çıkması kolinerjik toksidrom tanısını kuvvetle işaret etmiştir. Bu olgu, çay olarak içilen yaygın bir bitkisel ürün olan aloe vera ile ilişkili bir bitkisel takviyenin kullanımına sekonder gelişen kolinerjik semptomların nadir bir olgusunu sunmaktadır. İnternette pazarlanan ürünlere kolay erişim göz önüne alındığında, belirli "aktif" besinleri, bitkisel maddeleri ve geleneksel ilaçların kombinasyonlarını içeren ilaçların kullanımı gittikçe artmaktadır^{4,5}. Herbalife® ürünleri 60'tan fazla ülkede satılan ve ana endikasyonu kilo vermek olan tıbbi bir üründür. Herbalife® ürünleri, halka açık şirket kuruluşları olmaksızın, çoğunlukla doğrudan evlerde çevrimiçi olarak pazarlanmaktadır ve bazen distribütör

olarak da aynı tüketicilerdir. Bu dağıtım modeli şüphesiz ürünlerin izlenebilirliğini engellemektedir. Herbalife® ürünleri, farklı besinler, eser elementler, mineraller ve vitaminlerle zenginleştirilmiş bir dizi bitki ve ot temelinde hazırlanmaktadır. Bitkisel aloe konsantre içecek, aloe vera yaprağı suyu, şeker, su, sitrik asit, konsantre limon suyu, papatya çiçeği özü, potasyum sorbat ve sodyum benzoat olmak üzere sekiz bileşenden oluşmaktadır. Buna karşılık, Herbalife® Formül 1 Shake Vanilya toplam 40 farklı bileşen içermektedir^{6,7}. Herbalife® ürünlerinde bulunan çok sayıda bileşen, bunların bileşimi hakkındaki bilgi eksikliği ve farklı ülkelerde pazarlanan preparatlardaki coğrafi farklılıklar, tanımlanmış bir toksik faktörün belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Herbalife® ürünlerindeki bu coğrafi farklılıklar, ulusal gıda ve sağlık düzenlemeleri, yerel kaynaklı bileşenlerin erişilebilirliği, bölgesel tedarik zinciri kısıtlamaları ve tüketici tercihleri gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin, Herbalife Endonezya'da zerdeçalın aktif maddesi olan ve yerel bağlamda geleneksel olarak kullanılan curcumin içeren Immunoturmeric adlı takviyeyi piyasaya sürmüştür⁸. 2004 yılında Gıda ve İlaç İdaresi, efedra (efedrin alkaloidleri) içeren besin takviyelerinin satışını, kan basıncının artması ve düzensiz kalp ritmi gibi kardiyovasküler etkileri nedeniyle yasaklamıştır^{9,10}. Efedra öksürük, ateş, ödem, eklem ve kemik ağrısı ve kilo kaybına yardımcı olmak için kullanılan bir alkaloiddir. Aktif bileşen efedrin, merkezi sinir sistemi uyarıcısı ve hem α hem de β -adrenerjik reseptörlerde sempatomimetik agonisttir: α - ve β -adrenerjik reseptör stimülasyonunun ayırt edici etkileri arasında artmış kalp hızı ve kontraktilite, bronkodilatasyon, periferik vazokonstriksiyon ve merkezi sinir sistemi stimülasyonu yer almaktadır¹¹. Bununla birlikte, efedra alkaloidleri içeren FDA tarafından düzenlenmiş hiçbir ilaç yoktur; bunun nedeni, sempatomimetik toksik etkilere katkıda bulunan katkı maddesi veya sinerjik etki potansiyelidir. Mevcut olguda, hastamız Herbalife® ürünlerini bir Aloe Vera Konsantresi İçeceği ile birlikte almaktaydı. Gurley ve ark.¹², etiket iddiaları ile efedra alkaloidlerinin gerçek içeriği arasında önemli farklılıklar olduğunu; dahası, belirli ürünler içinde ve arasında alkaloid içeriğinde etkileyici farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir. Haller ve ark.³, diyet takviyelerinin ürün etiketlerinde belirtilen miktarlara kıyasla, genellikle önemli ölçüde değişen miktarlarda efedra alkaloidleri içerdiğini ortaya koymuşlardır. Farmakolojik etki ve aktivitedeki çeşitliliğin yanı sıra, belirli kombinasyonlardaki katkı ve sinerjistik etkiler de dikkate alınmalıdır¹⁴. Güncellenmiş bir derlemede, efedranın çeşitli alkaloidal olmayan doğal bileşenlerinin flavonları, tanen öncüllerini ve bisflavonolleri içerdiği bildirilmiştir¹¹. Aloe veranın fitokimyasının terpenoidler, flavonoidler ve tanenlerin varlığını ortaya koyduğu bilinmektedir¹⁵. Tachjian ve ark.¹⁶, aloe vera kullanımının hipokalemi riskini artırarak potansiyel olarak aritmilere yol açabileceğini vurgulamışlardır. Mevcut olguda hem hipokalemi hem de taşikardi gözlenmiştir. Hastamızda gözlenen efedrin benzeri semptomların Herbal Aloe Konsantre

İçeceğiinden kaynaklandığına inanıyoruz; ayrıca, Herbalife® Formül 1 Shake Vanilya ile kombinasyonu toplam etkiyi artırmış olabilir. Bu nedenle, hekimler bitkisel besin takviyelerinin tüketimiyle ilgili advers olayları değerlendirirken dikkatli olmalıdır. Klinik tablo, zararlı bitkiler veya aktif bileşenler için ürün etiketlerini okuyarak kolayca tanımlanamayan faktörlerle ilişkili olabilir¹⁷. Birçok ilacın doğrudan antidotu olmadığından ve toksik ajan belirsiz olabileceğinden, yeterli düzeydeki destekleyici bakım temel yaklaşım olmalıdır. Destekleyici bakıma, yaşamsal belirtilere ve komplikasyonların önlenmesine dikkat edilmesi en önemli adımlardır. Bu hususlara dikkat edilmesi çoğu zaman iyileşmeyi sağlamak için gerekli olan tek şey olacaktır.

SONUÇ

İnsanlar, fonksiyonel sağlık gıdalarının karşılaşılabilecek olumsuz yan etkilerinin farkında olmadan, yardımcı ürünler veya içeceklerle birlikte giderek daha fazla bitkisel besin takviyesi almaktadır. Çoğu hasta, doğal ve zararsız olduklarını düşünerek bu tür tıbbi olmayan malzemelerden bahsetmemektedir. Bu nedenle, acil servis hekimleri potansiyel diyet takviyelerini bir sağlık tehdidi olarak değerlendirmeli ve bu tür bitkisel ürünlerin sahip olabileceği olumsuz etkilerin farkında olmalıdır. Ayrıca, tüketicilerin sağlıkları ile ilgili bilinçli karar vermelerini kolaylaştırmak için bu ürünlerle ilişkili potansiyel riskler konusunda eğitilmeleri önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Bu çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.Ç., Ö.Y.E., A.K., Konsept: Y.Ç., Ö.Y.E., A.K., Dizayn: Y.Ç., A.K., Veri Toplama veya İşleme: Y.Ç., Ö.Y.E., A.K., Analiz veya Yorumlama: Y.Ç., Ö.Y.E., A.K., Literatür Arama: Y.Ç., Ö.Y.E., A.K., Yazan: Y.Ç., Ö.Y.E., A.K.

KAYNAKLAR

1. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Criblez D, Reichen J, et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol*. 2007;47:521-6.

2. Lin JK-S, Tujios SR. Hidden dangers: herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity. *Livers*. 2023;3:618-36.
3. Holstege CP, Borek HA. Toxidromes. *Crit Care Clin*. 2012;28:479-98.
4. Mishra S, Stierman B, Gahche JJ, Potischman N. Dietary supplement use among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2021;1-8.
5. O'Brien SK, Malacova E, Sherriff JL, Black LJ. The prevalence and predictors of dietary supplement use in the Australian population. *Nutrients*. 2017;9:1154.
6. Herbalife. Formula 1 Öğün Yerine Geçen Besleyici Shake Karışımı Vanilya Aromalı 550g. Available from: https://www.herbalurunler.com/?gad_source=1&gclid=EAlalQobChMI8dCR6qjPiwMVioN8Bh0s0h9hEAAyASAAEgJoZvD_BwE
7. Herbalife. Herbal Aloe Concentrate Original 473ml. Available from: <https://www.herbalife.com/tr-tr/u/products/herbal-aloe-concentrate-original-473ml-0006>.
8. NutraIngredients-Asia. Herbalife Overcomes Solubility Barriers of Curcumin yo Roll Out New Immune Support Supplement. Available from: https://www.herbalurunler.com/?gad_source=1&gclid=EAlalQobChMI8dCR6qjPiwMVioN8Bh0s0h9hEAAyASAAEgJoZvD_BwE
9. de Boer YS, Sherker AH. Herbal and dietary supplement-induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2017;21:135-49.
10. Rados C. Ephedra ban: no shortage of reasons. *FDA Consum*. 2004;38:6-7.
11. Abourashed EA, Abir TE, Ikhlas AK, Walker L. Ephedra in perspective-a current review. *Phytother Res*. 2003;17:703-12.
12. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am J Health Syst Pharm*. 2000 May 15;57:963-9.
13. Haller CA, Duan M, Benowitz NL, Jacob P 3rd. Concentrations of ephedra alkaloids and caffeine in commercial dietary supplements. *J Anal Toxicol*. 2004;28:145-51.
14. Ishigooka J, Yoshida Y, Murasaki M. Abuse of "BRON": a Japanese OTC cough suppressant solution containing methylephedrine, codeine, caffeine and chlorpheniramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1991;15:513-21.
15. Kar SK, Bera TK. Phytochemical constituents of aloe vera and their multifunctional properties: a comprehensive review. *Int J Pharm Sci Res*. 2018;9:1416-23.
16. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:515-25.
17. Hudson A, Lopez E, Almalki AJ, Roe AL, Calderón AI. A review of the toxicity of compounds found in herbal dietary supplements. *Planta Med*. 2018;84:613-626.



Yapay Zekanın Atriyal Fibrilasyonun Değerlendirilmesindeki Potansiyel Uygulamaları: Bir İnceleme

The Potential Applications of Artificial Intelligence in the Assessment of Atrial Fibrillation: A Review

© Gökay TAYLAN, © Servet ALTAY

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

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, gelecek, yapay zeka

Keywords: Artificial intelligence, atrial fibrillation, future

Sayın Editör,

Mevcut veriler ışığında, yapay zeka (YZ) ve makine öğreniminin (MÖ) geliştirilmesi, sağlık çalışanlarının daha etkili, güvenli ve veri odaklı kararlar almalarında rol oynayabilir¹. Bu bağlamda, YZ tabanlı sistemlerin müdahalesi, özellikle toplumda çok yaygın olan ve inmenin önlenmesinin yönetiminin ana odağı olduğu atriyal fibrilasyon (AF) için hassas bir yaklaşım sağlamak için yararlı olabilir².

İlk olarak, YZ algoritmaları elektrokardiyogram (EKG) verileriyle entegre edilebilir ve böylece AF tanısını kolaylaştırabilir. Ayrıca, AF'li hastalarda normal sinüs ritmi sırasında elde edilen EKG'lerin, YZ destekli EKG kullanılarak p dalgası morfolojileri ve atriyal yeniden şekillenme yoluyla gelecekteki AF riskini belirlemek için kullanılabileceği belgelenmiştir^{3,4}. YZ sistemlerinin kapsamlı hasta veri setlerine uygulanması, AF için risk faktörlerinin belirlenmesine ve hastalık gelişme potansiyelinin değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca, YZ destekli bir EKG algoritmasının kullanılması, kateter ablasyonundan sonra paroksizmal AF nüksünün tahmin edilmesini sağlayabilir⁵. Hasta verilerinin değerlendirilmesi ve hastanın bireysel özelliklerine göre uygun bir tedavi

stratejisinin belirlenmesi YZ algoritmaları ile kolaylaştırılabilir, böylece sağlık uzmanlarına en etkili AF tedavisini seçmelerinde yardımcı olabilir. Ayrıca, olumsuz sonuçları tahmin etmek için mevcut AF skorlama sistemlerinin (CHADS2, CHADS2-VA2 ve HASBLED) tahmin kapasitesini artırabilirler⁶.

YZ algoritmaları, AF endokardiyal kateter ablasyon işlemleri sırasında gerçek zamanlı geri bildirim sağlama potansiyeline sahiptir. Bu, AF türünden bağımsız olarak voltaja bağlı ablasyon tekniklerini, substrat değişikliklerini ve pulmoner ven izolasyonunu değerlendiren etkili bir yöntem olabilir⁷. Ayrıca, MÖ tabanlı bir olasılık skoru olan AFA-Recur, AF ablasyonunu takiben bir yıllık tekrarlayan atriyal aritmi olasılığını tahmin etmede etkinlik göstermiştir⁸. YZ'nin bir diğer potansiyel uygulaması, hasta özellikleri ve EKG verilerine dayalı olarak AF için elektriksel kardiyoversiyonun etkinliğini belirlemeye yönelik YZ tabanlı yaklaşımdır⁹.

AF'de YZ'nin perspektifi ve çok yönlü uygulamaları, AF teşhisi, risk sınıflandırması ve tedavinin optimizasyonunda devrim yaratma potansiyeli ile alanın ilerlemesi için önemli bir umut vaat etmektedir. YZ algoritmaları, giyilebilir cihazlar (akıllı saatler gibi), görüntüleme verileri ve elektronik sağlık kayıtları

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gökay TAYLAN, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: taylan1091@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7015-4537

Geliş Tarihi/Received: 24.11.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

Atıf/Cite this article as: Taylan G. Altay S. The potential applications of artificial intelligence in the assessment of atrial fibrillation: a review. Nam Kem Med J. 2025;13(1):90-92

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 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.



dahil olmak üzere bir dizi kaynaktan gelen verileri entegre ederek bir hastanın sağlık durumuna kapsamlı bir genel bakış sağlayabilir. Bu, gelişmiş risk kategorizasyonu ve teşhis doğruluğu sağlar. Ayrıca, sağlık uzmanları tedavi planlarını yüksek riskli bireylerin özel ihtiyaçlarına göre uyarlayabilirler. Derin öğrenme (DL) stratejileri genellikle bir veri kümesinde bulunan bilgilerin tamamını (örneğin, bir elektrokardiyografik kayıttaki her dalga biçimi değişikliği) kullanarak sonraki analizler için yeni özellikler üretmeyi amaçlar. MÖ sistemleri verilerden öğrenmek, örüntüleri tanımlamak ve kararlar almak için tasarlanmıştır. MÖ ayrıca üç farklı kategoriye ayrılabilir: Denetimli, denetimsiz ve pekiştirmeli öğrenme. DL ve takviye öğrenimi de dahil olmak üzere daha sofistike YZ algoritmalarının potansiyeli, AF kontrolünün hassasiyetini ve terapötik değerini artırmak için araştırmacılar tarafından araştırılmaktadır. Bu algoritmaların advers olay olasılığını tahmin etme ve dolayısıyla önerilen tedavi sürecini değiştirme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir¹⁰. Sonuç olarak, DL'nin sessiz AF için aralıklı tarama için giyilebilir teknolojiye entegrasyonu, inme gibi sekelleri önleyerek maliyet etkin olabilir. YZ, implante edilebilir döngü kaydedicilerden ve akıllı saatlerden elde edilen verilerin analizi ile birlikte, atriyal yüksek hızlı epizodları ve atriyal ekstrasistollerini olan hastalardan elde edilen yüksek kaliteli verilerin dahil edilmesiyle inme tahmininde kullanılabilir. Patent foramen ovale ve/veya sol atriyal apendiks kapatma prosedürleri için uygun adayların belirlenmesini kolaylaştırabilir, böylece daha erken tanı, daha etkili tedavi ve komplikasyonlarda azalma sağlayabilir¹¹. Ayrıca, AF'li hastalarda inmenin öngörülmesi ve prognozu konusunda YZ tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır^{12,13}.

Başka bir açıdan bakıldığında, YZ tabanlı sistemler AF yönetiminin etkinliğini artırmada ve sağlık harcamalarını azaltmada faydalı olabilir. Ayrıca, YZ algoritmalarının kullanımı, AF tanısı konan hastaların uzaktan izlenmesi yoluyla sonuçları iyileştirme ve hastaneye yatış gerekliliğini en aza indirme potansiyeline sahiptir¹⁴. Sonuç olarak, YZ genetik AF olgularının belirlenmesi ve yönetilmesi için yeni bir yaklaşımı kolaylaştırabilir ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir¹⁵.

YZ'nın AF yönetimindeki önemli potansiyeline rağmen, uygulanması kısıtlamalardan yoksun değildir. YZ sistemlerinin geliştirilmesi, önemli miktarda yüksek kaliteli verinin bulunmasını gerektirir. YZ'nın sonuçları doğru bir şekilde tahmin etme veya tedavi kararları verme potansiyeli, belirli hasta alt grupları veya geleneksel olmayan klinik sunumlar hakkında veri yokluğu ile sınırlı olabilir. YZ modellerinin farklı popülasyonlar veya sağlık sistemleri arasında genelleştirilmesi ve geliştirilmesi, belirli bir popülasyon veya sağlık sisteminden elde edilen verilerin kullanımından etkilenebilir. Bu durum, çeşitli hasta gruplarında YZ modelleri kullanılırken önemli bir zorluk teşkil edebilir ve bu da üretilen tahminlerin

yorumlanmasını engelleyebilir. Bu bağlamda, gerekli etik ve hasta mahremiyeti protokollerinin uygulanmasının ardından, güvenilir verilerle YZ'nın ilerlemesi için ulusal sağlık sistemlerinden büyük verilerin kullanılması düşünülebilir. YZ'nın sağlık hizmetlerinde kullanılması, algoritmaları geliştirmek için kullanılan verilerde önyargı olasılığı ve hasta mahremiyetiyle ilgili endişeler de dahil olmak üzere etik kaygılara yol açabilir. Bu konuda kardiyologlar, veri bilimcileri ve etik uzmanları arasında işbirliği yapılması zorunludur. YZ araçlarının yalnızca teknik açıdan yeterli değil, aynı zamanda etik açıdan da sağlam olmasını garanti etmek son derece önemlidir.

Sonuç olarak, sağlık sisteminde YZ kullanımı giderek artıyor ve AF hastaları bu trendin ön saflarında yer alıyor. Sağlık hizmetlerini dönüştürme potansiyeline sahip olan YZ çağına hazırlanmak önemlidir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.T., S.A., Dizayn: G.T., S.A., Analiz veya Yorumlama: G.T., S.A., Literatür Arama: G.T., S.A., Yazan: G.T., S.A.

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

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

KAYNAKLAR

- Koçak B, Cuocolo R, dos Santos DP, Stanzione A, Ugga L. Must-have qualities of clinical research on artificial intelligence and machine learning. *Balkan Med J.* 2023;40:3-12.
- Hayroğlu Mİ, Altay S. The role of artificial intelligence in coronary artery disease and atrial fibrillation. *Balkan Med J.* 2023;40:151-2.
- Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* 2019;394:861-7.
- Choi JH, Song SH, Kim H, Kim J, Park H, Jeon J, et al. Machine learning algorithm to predict atrial fibrillation using serial 12-Lead ECGs based on left atrial remodeling. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e034154.
- Jiang J, Deng H, Liao H, Fang X, Zhan X, Wei W, et al. An artificial intelligence-enabled ecg algorithm for predicting the risk of recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation. *J Clin Med.* 2023;12:1933.
- Joddrell M, El-Bouri W, Harrison SL, Huisman MV, Lip GYH, Zheng Y, et al. Machine learning for outcome prediction in patients with non-valvular atrial fibrillation from the GLORIA-AF registry. *Sci Rep.* 2024;14:27088.
- Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:825-33.
- Saglietto A, Gaita F, Blomstrom-Lundqvist C, Arbello E, Dagres N, Brugada J, et al. AFA-Recur: an ESC EORP AFA-LT registry machine-learning web calculator predicting atrial fibrillation recurrence after ablation. *Europace.* 2023;25:92-100.
- Vinter N, Frederiksen AS, Albertsen AE, Lip GYH, Fenger-Grøn M, Trinquart L, et al. Role for machine learning in sex-specific prediction of successful electrical cardioversion in atrial fibrillation? *Open Heart.* 2020;7:e001297.

10. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J*. 2019;40:2058-73.
11. Saini H, Rose DZ. The Ghost in the Machine: Artificial intelligence in neurocardiology will advance stroke care. *Neurohospitalist*. 2024;19418744241288887.
12. Goh B, Bhaskar SMM. Evaluating machine learning models for stroke prognosis and prediction in atrial fibrillation patients: a comprehensive meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14:2391.
13. Ortega-Martorell S, Olier I, Ohlsson M, Lip GYH; TARGET Consortium. TARGET: a major european project aiming to advance the personalised management of atrial fibrillation-related stroke via the development of health virtual twins technology and artificial intelligence. *Thromb Haemost*. 2025;125:7-11.
14. Guo RX, Tian X, Bazoukis G, Tse G, Hong S, Chen KY, et al. Application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2024;47:789-801.
15. Kany S, Ellinor PT, Khurshid S. Another piece in the puzzle of atrial fibrillation risk: clinical, genetic, and electrocardiogram-based artificial intelligence. *Eur Heart J*. 2024;45:4935-7.