

NKMMJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 13

Sayı/Issue: 2

Haziran/June 2025

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

Karaciğer Fibrozisi ve Golgi Protein 73

Cemil İNCİ, Hatice TERZİ, Halef Okan DOĞAN, Şeyma Nur YILDIZ, Abdulkerim YILMAZ; Erzurum, Sivas, İzmir, Türkiye

Taş Analizi ve Metabolik Değerlendirmenin Önemi

Mehmet Fatih ŞAHİN, Cenk Murat YAZICI, Rıdvan ÖZCAN, Çağrı DOĞAN, Murat AKGÜL; Tekirdağ, Bursa, İstanbul, Türkiye

Optik Sinir Başı Parametreleri Yönetici İşlevler

Gülsüm YITIK TONKAZ, Bedia Sultan ÖNAL, Gonca ÖZYURT, Ali ÇAKIR, Bahadır UTLU, Berkan ŞAHİN; Giresun, İzmir, Erzurum, Türkiye

Pankreas Kanseriinde Adjuvan Kemoradyoterapi

Eyyüp ÇAVDAR, Kubilay KARABOYUN, Yakup İRİAĞAÇ, Abdullah SAKİN, Yüksel BEYAZ, Okan AVCI; Tekirdağ, Ağrı, Balıkesir, İstanbul, Türkiye

Ürik Asit/Albümin Oranının COVID-19 Prognozuna Etkisi

Başak ÇAKIR GÜNEY, İrfan KÜÇÜK, Bünyamin GÜNEY, Nurgül TÜKEL, Zeliha SERİNDİAĞ, Yeşim ÖNAL TAŞTAN, Ahmet Emre KALAMAN, Mustafa KAPLAN; İstanbul, Türkiye

Emzirme Süresi ve Bebeklerin Sağlık Sonuçları

Öykü ÖZBÖRÜ AŞKAN, İlker KAYI; İstanbul, Türkiye

Arteriyovenöz Fistüller için Biyomateryal Geliştirilmesi

Damla AYKORA, Serpil ŞAHİN, Cemre AYDEĞER, Özden YÜLEK, Sevil ALKAN, Ayhan ORAL, Muhammad Umar JAJERE; Çanakkale, Türkiye

Aronia Nöral Osilasyonları Değiştirebilir; EEG Kanıtları

Aynur MÜDÜROĞLU KIRMIZİBEKMEZ, Alparslan ÖNDER, Mustafa Yasir ÖZDEMİR, İhsan KARA; İstanbul, İzmir, Türkiye

Tip 1 Diyabette Glargin U-300

Özge POLAT KORKMAZ, Zeynep OŞAR SİVA; İstanbul, Türkiye

Prematür Over Yetmezliğiyle İlgili Genlerin Araştırılması

Emine İkbâl ATLI, Hakan GÜRKAN, Sinem YALÇINTEPE, Selma DEMİR, Hazal SEZGİNER GÜLER, Drenuşhe ZHURİ, Engin ATLI, Koray ELTER, Sinan ATEŞ; Edirne, Türkiye

Regorafenib ve Metastatik Kolorektal Kanseri

Nadiye SEVER, İbrahim Vedat BAYOĞLU; İstanbul, Türkiye

Optik Nörit Tedaviyle İlişkili Prognostik Faktörler

Abdulkadir Can ÇINAR, Ayça KÜPELİ ÇINAR, Ayşe Naz MUTLU DİNÇ, Tuğçe BEK, Ahmet Kürşad SAKALLIOĞLU, Rüveyde GARİP, Ezgi KULA, Hande GÜÇLÜ; Edirne, Türkiye

OLGU SUNUMARI/CASE REPORTS

Yavaş ve Derin Nefes Alma Tekniğinin Etkinliği

Yoyok Bektî PRASETYO, Tri Pemillu WATI; Malang, Endonezya

Konfüzyon ve Baş Ağrısıyla Serebral Toksoplazmoz

İbrahim KORUCU, Tuba KARAKOYUN ALPAY; Mardin, Tekirdağ, Türkiye

DERLEME/REVIEW

Geliştiren Bakım Kapsamı

Elanur YOLAL KARİMOV, Gülbin GÖKÇAY; İstanbul, 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. Aysın 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 GÜNDÖĞDU

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: pınar.tosun@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2617-4610

Doç. Dr. Aygül ÇELTİK

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

Doç. Dr. Sera ÇETİNGÖK

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

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,
Biyostatistik 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: pinar.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

- 93 Kronik Hepatit B'li Hastalarda Karaciğer Fibrozisi ve Golgi Protein 73 Arasındaki İlişki**
The Relationship Between Liver Fibrosis and Golgi Protein 73 in Patients with Chronic Hepatitis B
Cemil İNCİ, Hatice TERZİ, Halef Okan DOĞAN, Şeyma Nur YILDIZ, Abdulkemim YILMAZ; Erzurum, Sivas, İzmir, Türkiye
- 100 Taş Analizi, Metabolik Değerlendirmenin Önemi ve Metafilaksi Üzerine Etkileri: Tekirdağ İlinden Sonuçlar**
The Significance of Stone Analysis, Metabolic Evaluation and Their Effect on Metaphylaxis: The Results from Tekirdağ Province
Mehmet Fatih ŞAHİN, Cenk Murat YAZICI, Rıdvan ÖZCAN, Çağrı DOĞAN, Murat AKGÜL; Tekirdağ, Bursa, İstanbul, Türkiye
- 108 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Optik Sinir Baş Parametreleri, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Yönetici İşlevler**
Optic Nerve Head Parameters, Retinal Nerve Fiber Layer and Executive Functions in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Gülşüm YİTİK TONKAZ, Bedia Sultan ÖNAL, Gonca ÖZYURT, Ali ÇAKIR, Bahadır UTLU, Berkan ŞAHİN; Giresun, İzmir, Erzurum, Türkiye
- 116 Opere Pankreas Kanseri Adjuvan Kemoradyoterapinin Sağkalım Etkisi**
Survival Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy in Resected Pancreatic Cancer
Eyyüp ÇAVDAR, Kubilay KARABOYUN, Yakup İRİAĞAÇ, Abdullah SAKİN, Yüksel BEYAZ, Okan AVCI; Tekirdağ, Ağrı, Balıkesir, İstanbul, Türkiye
- 125 Ürik Asit/Albumin Oranının COVID-19 Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Prognozuna Etkisi**
The Effect of Uric Acid/Albumin Ratio on Prognosis of Patients Followed Up with COVID-19 Diagnosis
Başak ÇAKIR GÜNEY, İrfan KÜÇÜK, Bünyamin GÜNEY, Nurgül TÜKEL, Zeliha SERİNDİAĞ, Yeşim ÖNAL TAŞTAN, Ahmet Emre KALAMAN, Mustafa KAPLAN; İstanbul, Türkiye
- 133 Emzirme Süresinin Bebeklerin Sağlık Sonuçları Üzerine Etkisi: Türkiye'den Kesitsel Bir Çalışma**
Impact of Breastfeeding Duration on Infant Health Outcomes in Türkiye: A Cross-Sectional Analysis
Öykü ÖZBÖRÜ AŞKAN, İlker KAYI; İstanbul, Türkiye
- 141 Deneysel Arteriovenöz Fistüller için Melatonin İçeren Matriks Geliştirilmesi ve Etkinliğinin Araştırılması**
A Novel Approach for Arteriovenous Fistula Maturation; Effects of Melatonin Loaded PLGA Nanofibers in Rats
Damla AYKORA, Serpil ŞAHİN, Cemre AYDEĞER, Özden YÜLEK, Sevil ALKAN, Ayhan ORAL, Muhammad Umar JAJERE; Çanakkale Türkiye
- 149 Aronia Melanocarpa Ekstresi Beyin Osilasyonlarını ve Fonksiyonel Bağlantısallığı Modüle Edebilir: EEG Analizinden Kanıtlar**
Aronia Melanocarpa Extract May Modulate Brain Oscillations and Functional Connectivity: Evidence from EEG Analysis
Aynur MÜDÜROĞLU KIRMIZİBEKMEZ, Alparslan ÖNDER, Mustafa Yasir ÖZDEMİR, İhsan KARA; İstanbul, İzmir, Türkiye
- 157 Tip 1 Diabetes Mellitus'ta İnsülin Glargin U-300: Tek Merkez Deneyimi**
Insulin Glargine U-300 in Type 1 Diabetes Mellitus: Single-Center Experience
Özge POLAT KORKMAZ, Zeynep OŞAR SİVA; İstanbul, Türkiye
- 164 Türk Hastalarda Prematür Over Yetmezliği ile İlişkili Genlerin Taranması**
Screening of Premature Ovarian Insufficiency-Associated Genes in Turkish Patients
Emine İkbāl ATLI, Hakan GÜRKAN, Sinem YALÇINTEPE, Selma DEMİR, Hazal SEZGİNER GÜLER, Drenushe ZHURİ, Engin ATLI, Koray ELTER, Sinan ATEŞ; Edirne, Türkiye
- 170 Metastatik Kolorektal Kanseri Tedavisinde Regorafenib Etkinliğini Etkileyen Prognostik Faktörler**
Prognostic Factors Influencing the Efficacy of Regorafenib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer
Nadiye SEVER, İbrahim Vedat BAYOĞLU; İstanbul, Türkiye

İÇİNDEKİLER

- 178 Tipik Optik Nöritte Optik Nörit Tedavi Denemesi Protokolü ile Tedavi Sonuçları ve Sonuç Görme Keskinliği ile İlişkili Prognostik Faktörler: Gerçek Yaşam Verileri**
Treatment Outcomes with the Optic Neuritis Treatment Trial Protocol in Typical Optic Neuritis and Prognostic Factors Associated with Final Visual Acuity: Real-Life Data
Abdulkadir Can ÇINAR, Ayça KÜPELİ ÇINAR, Ayşe Naz MUTLU DİNÇ, Tuğçe BEK, Ahmet Kürşad SAKALLIOĞLU, Rüveyde GARİP, Ezgi KULA, Hande GÜÇLÜ; Edirne, Türkiye
- OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS**
- 184 Koroner Kalp Hastalığında Bir Ağrı Yönetimi Müdahalesi Olarak Yavaş ve Derin Nefes Almanın Etkinliği: Bir Olgu Raporu**
The Effectiveness of Slow Deep Breathing as a Pain Management Intervention in Coronary Heart Disease: A Case Report
Yoyok Bektı PRASETYO, Tri Pemillu WATI; Malang, Endonezya
- 189 Konfüzyon ve Baş Ağrısı ile Prezente Olan Serebral Toksoplazmoz: Bir Olgu Sunumu**
Cerebral Toxoplasmosis Presenting with Confusion and Headache: A Case Report
İbrahim KORUCU, Tuba KARAKOYUN ALPAY; Mardin, Tekirdağ, Türkiye
- DERLEME/REVIEW**
- 193 Erken Çocukluk Döneminde Geliştiren Bakımın Kapsamı ve Ülkemizdeki Uygulamalar**
The Scope of Nurturing Care in Early Childhood and Its Applications in Our Country
Elanur YOLAL KARİMOV, Gülbin GÖKÇAY; İstanbul, Türkiye



Kronik Hepatit B'li Hastalarda Karaciğer Fibrozisi ve Golgi Protein 73 Arasındaki İlişki

The Relationship Between Liver Fibrosis and Golgi Protein 73 in Patients with Chronic Hepatitis B

İD Cemil İNCİ¹, İD Hatice TERZİ², İD Halef Okan DOĞAN³, İD Şeyma Nur YILDIZ⁴, İD Abdülkerim YILMAZ⁵

¹Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Geriatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

³Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyomedikal ve Genom Enstitüsü, İzmir, Türkiye

⁵Medicana Sivas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Sivas, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda kronik hepatit B (HBV) tanılı bireylerde karaciğer fibrozisi derecesiyle serum Golgi protein 73 (sGP73) seviyeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 124 (78 HBV pozitif, 40 sağlıklı) birey dahil edildi. Hastalar karaciğer biyopsisi varlığı ve biyopside fibrozis derecesine göre gruplara ayrıldı. Sağlıklı bireyler (Grup 1), HBV yüzey antijen pozitif, HBV-DNA <2000 IU/mL, biyopsi yapılmayan kronik HBV enfeksiyonlu bireyler (Grup 2), HBV-DNA ≥2000 IU/mL olup biyopsi yapılan bireyler (Grup 3) olarak sınıflandırıldı. Grup 3 kendi içinde fibrozis evresi 2'nin altında olan bireyler (F1), fibrozis evresi 2 ve üzeri olan bireyler (F2) olarak ayrıldı. Bu gruplama hepatik aktivite indeksi (HAI) skoruna göre tekrar yapıldığında Grup 1 ve 2 değişmezken Grup 3 HAI derecesi 6'nın altında olan bireyler G1, HAI derecesi 6 ve üzeri olan bireyler G2 olarak tanımlandı.

Bulgular: Grup 1 (11,40±7,05 ng/mL), Grup 2 (16,78±6,01 ng/mL), F1 (43,23±10,99 ng/mL) ve F2 (48,75±10,93 ng/mL) sGP73 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında F2 ile F1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken (p>0,05) diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 1, Grup 2, G1 (43,42±11,15 ng/mL) ve G2 (46,74±11,11 ng/mL)'nin ortalama sGP73 düzeyleri karşılaştırıldığında G2 ile G1 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken (p>0,05) diğer gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Sonuç: sGP73 ile HBV pozitif hastaların karaciğer hasarı arasında ilişki vardır. Fibrozis varlığı ile sGP73 düzeyi ilişkili olmakla birlikte fibrozis derecesindeki artış ile sGP73 düzeyi arasındaki ilişki pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel açıdan anlamsız bir ilişkidir.

Anahtar Kelimeler: GP73, hepatit B virüsü, fibrozis

ABSTRACT

Aim: This study aimed to determine the relationship between the degree of liver fibrosis and serum Golgi protein 73 (sGP73) concentration in patients with chronic hepatitis B (HBV) infection.

Materials and Methods: A total of 124 (78 HBV-positive, 40 healthy) individuals were included in the study. The participants were classified as negative healthy individuals (Group 1); HBV surface antigen-positive, HBV DNA <2000 IU/mL, chronic HBV-infected patients without liver biopsy (Group 2); and individuals with HBV DNA ≥2000 IU/mL and liver biopsy (Group 3). Group 3 was divided into subgroups as those with fibrosis lower than stage 2 (F1) and those with fibrosis of stage 2 or higher (F2). When regrouped according to the hepatic activity index (HAI), Group 1 and 2 remained the same, while Group 3 was divided into patients with an HAI below 6 (A1) and those with HAI of 6 or higher (A2).

Results: sGP73 concentrations were 11.40±7.05 ng/mL in Group 1, 16.78±6.01 ng/mL in Group 2, 43.23±10.99 ng/mL in subgroup F1, and 48.75±10.93 ng/mL in subgroup F2. These values were significantly higher in F1 and F2 compared to Groups 1 and 2 (p<0.05), with no statistical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cemil İNCİ, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Geriatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

E-posta: cemilinci8@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6016-6051

Geliş Tarihi/Received: 31.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.02.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: İnci C, Terzi H, Doğan HO, Yıldız ŞN, Yılmaz A. The relationship between liver fibrosis and golgi protein 73 in patients with chronic hepatitis B liver fibrosis and golgi protein 73. Nam Kem Med J. 2025;13(2):93-99



©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.

difference between F1 and F2. When the mean sGP73 concentrations of Group 1, Group 2, subgroup A1 (43.42 ± 11.15 ng/mL), and subgroup A2 (46.74 ± 11.11 ng/mL) were compared, there was no significant difference between A2 and A1 ($p > 0.05$), while the differences between the other groups were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: A relationship was observed between sGP73 and liver damage in patients with HBV. Although sGP73 concentration was associated with the presence of fibrosis, the relationship between sGP73 and degree of fibrosis was weakly positive and non-significant.

Keywords: GP73, hepatitis B virus, fibrosis

GİRİŞ

Hepatit, karaciğerin iltihaplanması ve nekrozu ile karakterizedir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun neden olduğu hepatit, küresel bir halk sağlığı sorunudur¹. Sirozun erken teşhisi ve nedeninin ortadan kaldırılmasının karaciğer hasarını durdurabileceği, başarılı nakil şansını artırabileceği ve mortaliteyi azaltabileceği genel olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi, siroz tanısında altın standarttır²⁻⁴. Kladney ve ark.⁵ tarafından 2000 yılında keşfedilen Golgi proteini 73 (GP73), karaciğerin safra epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ve normalde cis-Golgi kompleksinde bulunan bir transmembran glikoproteindir⁶. Önceki çalışmalar, hem viral hem de viral olmayan karaciğer hastalıklarında serum GP73 (sGP73) düzeylerinde önemli artışlar olduğunu göstermiştir⁷. Ayrıca, sGP73 düzeylerinin alkolik karaciğer hastalığı ve kronik hepatitte hastalık evresiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır⁸. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif hastalarda fibrosis derecesi ile sGP73 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Nisan-Ekim 2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı. Etik onay Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (karar no: 2018-01/04, tarih 09.01.2018) alındı. Yazarlar, bu çalışmanın Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu (CÜBAP) tarafından maddi destek aldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Seçimi

Çalışmaya 18 yaş üstü ve herhangi bir antiviral tedavi almamış toplam 124 kişi (78 HBV pozitif, 46 HBV negatif) dahil edildi. HBV dışında herhangi bir viral enfeksiyonu [örneğin İnsan İmmün Yetmezlik virüsü, HBV veya (hepatitis D virüsü)], otoimmün hepatiti, sirozu, malignitesi, immünoşüpresyonu veya gebeliği olan denekler hariç tutuldu. Katılımcılar Ishak skorlama sistemine göre HBsAg negatif sağlıklı bireyler (Grup 1); HBsAg pozitif, HBV DNA <2000 IU/mL, biyopsi yapılmamış kronik HBV enfeksiyonlu bireyler (Grup 2); ve HBV DNA ≥2000 IU/mL, biyopsi yapılmış bireyler (Grup 3) olmak üzere gruplara ayrıldılar. Grup 3, evre 2'den düşük fibrozisli (F1) ve evre 2 veya üzeri (F2) olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Sınıflandırma hepatic

aktivite indeksi'ne (HAI) göre yeniden değerlendirildiğinde, Grup 1 ve 2 aynı kalırken, Grup 3 hastaları HAI'si 6'nın altında (A1) ve HAI'si 6 veya üzeri (A2) olan hastalar olarak ayrıldı. Şekil 1A, Şekil 1B, çalışma deneklerinin sınıflandırılması için algoritmayı göstermektedir.

Değişkenler

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, HAI, fibrosis skoru, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, platelet (PLT) sayısı, uluslararası normleştirilmiş oran, serum HBV DNA düzeyleri, AST/PLT oranı indeksi (APRI), 4 faktöre dayalı fibrosis indeksi (FIB-4) ve sGP73 konsantrasyonları karşılaştırıldı.

$$APRI = [AST \times (\text{üst normal limit}) / PLT (10^9/L)] \times 100$$

$$FIB-4 = [Age (years) \times AST (IU/L)] / [PLT (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}]$$

sGP73 Ölçümü

Rutin biyokimyasal testler, HBV DNA ve sGP73, tüm denekler için en az 12 saatlik açlıktan sonra ve HBV'li hastalarda tıbbi tedaviye başlamadan önce alınan venöz kan örneklerinden analiz edildi. sGP73, üreticinin talimatlarına göre bir SunRed ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kısaca, standart bir çözelti serisi (48, 24, 12, 6 ve 3 ng/mL konsantrasyonları) hazırlandı ve her standarttan 50 µL ve her çalışma örneğinden 40 µL ELISA plakalarının kuyularına yerleştirildi. Her kuyuya 10 µL anti-GP73 antikor, ardından 50 µL streptavidin-horseradish peroksidaz eklendi. Plaka 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi, ardından 5 kez yıkama solüsyonuyla yıkandı. Sonra, 50 µL kromojen solüsyonu A ve 50 µL kromojen solüsyonu B eklendi ve plakalar 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. 50 µL durdurma solüsyonu eklendikten sonra, absorbans değerleri 450 nm'de okundu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics versiyon 22.0 (IBM Corp.) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırmaları normal dağılım gösteren değişkenler için Tukey post-hoc testi ile ANOVA kullanılarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi post-hoc Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. sGP73'ün ayırt edici gücünü belirlemek

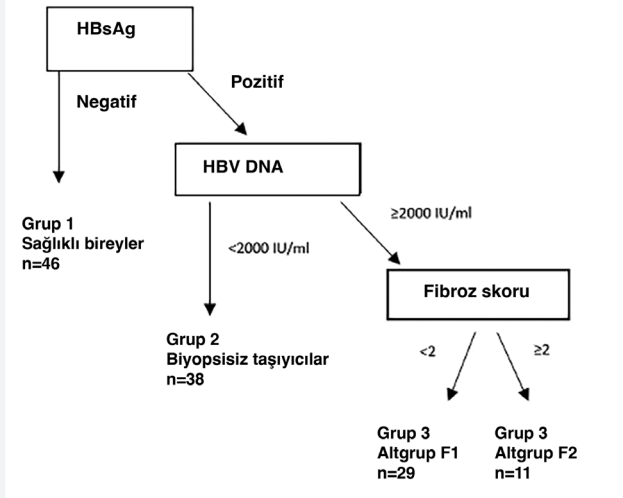
için ROC eğrisi analizi yapıldı. Nitel veriler ki-kare testleri kullanılarak test edildi. $P<0,05$ olan farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 1). ALT değerleri F2'de diğer tüm gruplardan ve F1'de Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). F2 alt

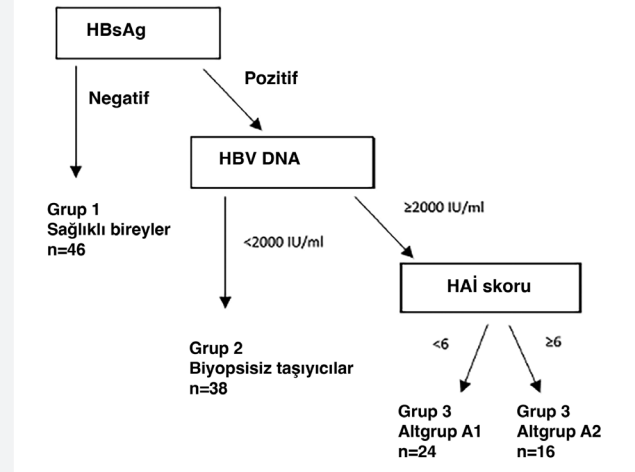
grubunda ayrıca AST ve APRI değerleri anlamlı olarak daha yüksek ve PLT sayısı diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). FIB-4 karşılaştırmasında da anlamlı bir fark vardı, F2'de diğer tüm gruplardan daha yüksek değerler vardı ($p<0,05$). Gruplar arasında başka anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Grup 1'de ortalama sGP73 değerleri $11,40\pm7,05$ ng/mL, Grup 2'de $16,92\pm5,93$ ng/mL ve Grup 3'te $46,08\pm9,66$ ng/mL olarak



Şekil 1A. HAI skoruna göre bireylerin seçim algoritması

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBV: Hepatit B virüsü



Şekil 1B. HAI skoruna göre bireylerin seçim algoritması

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBV: Hepatit B virüsü, HAI: Hepatik aktivite indeksi

Tablo 1. Katılımcı demografik özellikleri

	Hasta sayısı (n)	Cinsiyet (K/E)	Yaş (yıl) (ort ± SS)
	HBV DNA düzeyi		
Grup 1	46	28/18	47,65±10,75
Grup 2	40	18/22	46,30±13,11
Grup 3	38	20/18	45,63±13,81
p-değeri		0,338	0,751
	Fibrozis evresi		
Grup 1	46	28/18	47,65±10,75
Grup 2	38	17/21	45,29±12,65
F1	29	17/12	42,62±12,87
F2	11	4/7	57,18±12,23
p-value		0,287	0,007
	HAI derecesi		
Grup 1	46	28/18	47,65±10,75
Grup 2	38	17/21	45,29±12,65
G1	24	13/11	42,58±12,78
G2	16	8/8	52,69±14,34
p-değeri		0,525	0,068

F1 grubu: Fibrozis evresi <2, F2 grubu: Fibrozis evresi ≥2, G1 grubu: HAI skoru <6, G2 grubu: HAI skoru ≥6, SS: Standart sapma, HAI: Hepatik aktivite indeksi, K: Kadın, E: Erkek, HBV: Hepatit B

bulundu ($p<0,05$). sGP73 konsantrasyonu Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı şekilde arttı (Tablo 3).

Alt gruplara göre daha detaylı incelendiğinde, F1'de ortalama sGP73 değerleri $43,23\pm10,99$ ng/mL ve F2'de $48,75\pm10,93$ ng/mL olarak bulundu. F1 ve F2 arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen ($p>0,05$), diğer tüm ikili karşılaştırmalar F1 ve F2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek değerler gösterdi ($p<0,05$). Grup 1, Grup 2, F1 ve F2 için medyan sGP73 değerleri sırasıyla 8,59 ng/mL, 16,76 ng/mL, 42,40 ng/mL ve 49,38 ng/mL olarak bulundu. F1 ve F2 yine kendi aralarında istatistiksel olarak fark göstermedi ancak diğer gruplardan daha yüksek değerlere sahipti (Tablo 3 ve Şekil 2A).

Hepatik aktiviteye göre analiz edildiğinde, A1 alt grubundaki hastaların ortalama sGP73 değerleri $43,42\pm11,15$ ng/mL, A2 alt grubundaki hastaların ise $46,74\pm11,11$ ng/mL olarak bulundu. Ortalama sGP73 değerleri A1 ve A2 arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$) ancak A1 ve A2'de diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Grup 1, Grup 2, A1 ve A2 için medyan sGP73 değerleri sırasıyla 8,59 ng/mL, 16,76 ng/mL, 43,32 ng/mL ve 45,12 ng/mL olarak bulundu. A2 ve A1 arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, medyanları arasında A2 lehine fark vardı (Tablo 3 ve Şekil 2B). sGP73 konsantrasyonunun fibrozis için ayırt

edici gücünü değerlendirmek üzere yapılan ROC analizi, F1 (fibrozis evresi <2) için eğri altında kalan alan (AUC) olarak 0,906 [%95 güven aralığı (GA): 0,851-0,961; $p=0,001$] verdi. 27,21 ng/mL kesme değeri, bu hastaları sağlıklı bireylerden ayırt etmede %93,1 duyarlılığa ve %88,4 özgüllüğe sahipti (Şekil 3A). F2 (fibrozis evresi ≥ 2) için AUC 0,916 (%95 GA: 0,858-0,97; $p=0,001$) ve 37,90 ng/mL kesme değeri, sağlıklı bireylerden ayırt etmede %90,9 duyarlılığa ve %80,5 özgüllüğe sahipti (Şekil 3B).

TARTIŞMA

Karaciğer fibrozu genellikle sinsi bir başlangıç gösterir ve çoğu ilişkili komorbidite ve mortalite siroz belirginleştikten sonra ortaya çıkar. Sirozun nedenlerinin erken teşhisi ve ortadan kaldırılması karaciğer hasarını durdurmaya, başarılı nakil oranlarını artırmaya ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir^{2,3}. Önceki çalışmalar sGP73 konsantrasyonları ile karaciğer hastalığı arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür^{7,8}. Bu çalışmada HBsAg pozitif hastalarda sGP73 ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi karakterize etmeyi amaçladık.

Qiao ve ark.⁹, HBV DNA pozitif gruplarında sGP73 konsantrasyonu ile HBV DNA kopya sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirdi ($r=0,25$, $p<0,01$). Ek olarak, HBV

Tablo 2. Fibrozis evresi ile ilişkili biyokimyasal bulgular

	Grup 1	Grup 2	Grup 3 (F1)	Grup 3 (F2)	p-değeri
ALT(U/L)	15,02	20,87	33,03	75,36	$p<0,05^*$
AST(U/L)	16,63	18,26	26,03	54,64	$p<0,05^*$
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	243,78	252,50	242,24	182,91	$p<0,05^*$
APRI	0,17	0,18	0,29	0,83	$p<0,05^*$
FIB-4	0,90	0,79	0,85	2,25	$p<0,05^*$

FIB-4: Dört faktöre dayalı fibrozis indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Platelet, APRI: AST/PLT oranı indeksi, F1 grubu: Fibrozis evresi <2 , F2 grubu: Fibrozis evresi ≥ 2 . *P-değeri, F2 grubunun diğer tüm gruplarla karşılaştırılmasını temsil eder

Tablo 3. Tüm gruplarda ortalama ve medyan sGP73 düzeyleri

		sGP73 (ng/mL) (ortalama $\pm$ SS)	sGP73 medyan (ng/mL)	p-değeri
HBV DNA	Grup 3	$46,08\pm9,66$	44,89	$p<0,05^*$
	Grup 2	$16,92\pm5,93$	16,76	
	Grup 1	$11,40\pm7,05$	8,59	
Fibrozis evresi	F2 grubu	$48,75\pm10,93$	49,38	$p<0,05^*$
	F1 grubu	$43,23\pm10,99$	42,40	
	Grup 2	$16,92\pm5,93$	16,76	
	Grup 1	$11,40\pm7,05$	8,59	
Derece	G2 grubu	$46,74\pm11,11$	45,12	$p<0,05^*$
	G1 grubu	$43,42\pm11,15$	43,32	
	Grup 2	$16,92\pm5,93$	16,76	
	Grup 1	$11,40\pm7,05$	8,59	

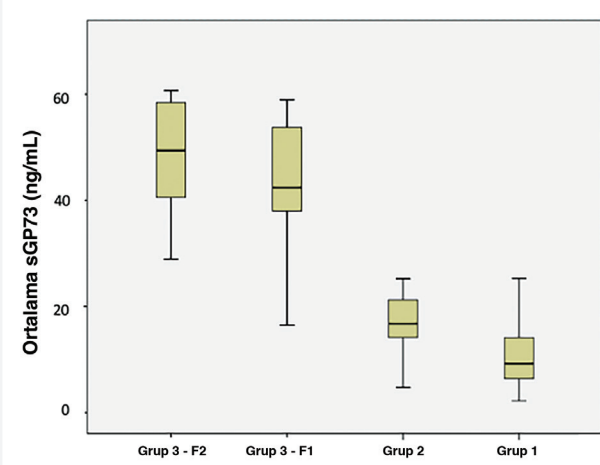
SS: Standart sapma, HAİ: Hepatik aktivite indeksi, sGP73: Golgi proteini 73, F1 grubu: Fibrozis evresi <2 , F2 grubu: Fibrozis evresi ≥ 2 , G1 grubu: HAİ skoru <6 , G2 grubu: HAİ skoru ≥ 6 , HBV: Hepatit B. *P-değeri, ikili gruplar arasındaki karşılaştırmayı (F2-F1 ve G2-G1 karşılaştırmaları hariç) temsil eder. Gruplar, F1 ve F2, sırasıyla fibrozis evresi <2 ve ≥ 2 olan Grup 3'ün alt gruplarıdır

DNA pozitif hastaların sGP73 konsantrasyonları HBV DNA negatif hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,0001$). Wei ve ark.¹⁰ kronik HBV hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sGP73 seviyeleri bildirdi ($p<0,0001$). Bizim sonuçlarımız bu bulgularla tutarlıdır.

Liu ve ark.¹¹ kantitatif HBV DNA ve sGP73 konsantrasyonları arasında anlamlı ancak çok zayıf bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında sGP73 konsantrasyonları karaciğer fibrozlu hastalarda sağlıklı bireylere, hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif kronik HBV hastalarına ve HBeAg negatif kronik HBV hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti

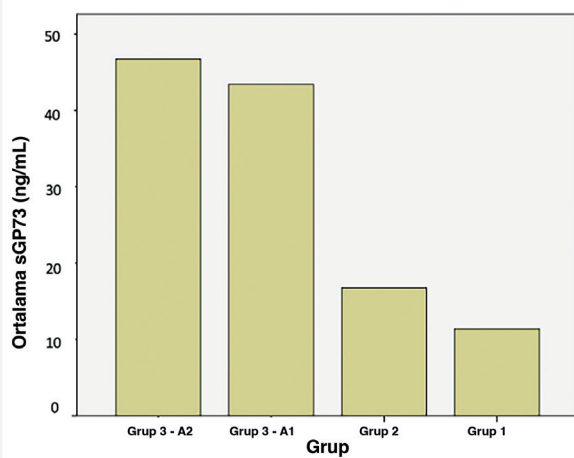
(hepsi için $p<0,001$)¹¹. Bulgularıyla tutarlı olarak, gruplar HBV DNA seviyelerine göre değerlendirildiğinde sGP73 konsantrasyonlarında anlamlı bir fark gözlemledik ($p<0,001$) ve fibrozlu hastalarda sGP73 konsantrasyonları Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,001$).

Yao ve ark.¹² kronik HBV hastalarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ortalama sGP73 konsantrasyonları gösterdiğini bildirdi. Benzer şekilde, HBV pozitif grupların kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek sGP73



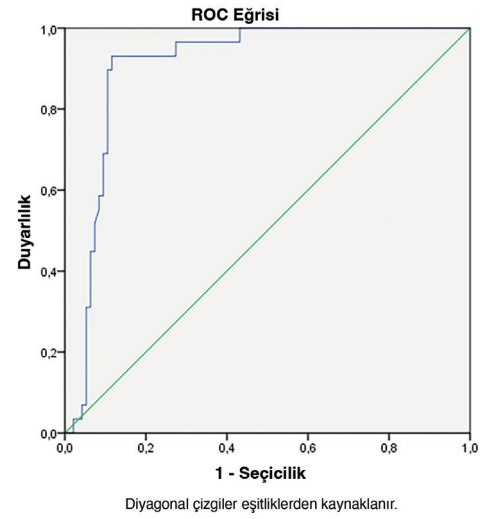
Şekil 2A. Fibrozis evresine göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı

sGP73: Golgi protein 73

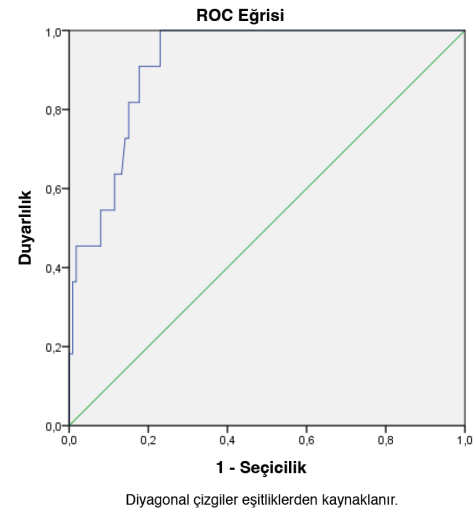


Şekil 2B. HAI skoruna göre gruplara ilişkin sGP73 değerlerinin dağılımı

sGP73: Golgi protein 73, HAI: Hepatik aktivite indeksi



Şekil 3A. Fibrozis skoru 2'den düşük olan grup (F1 grubu) için ROC eğrisi



Şekil 3B. Fibrozis skoru 2 veya daha yüksek olan grup (F2 grubu) için ROC eğrisi

konsantrasyonlarına sahip olduğunu bulduk. Bu sonuç, sGP73'ün HBV'ye yakalanan ve taşıyıcı olan bireylerde karaciğer hasarının bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. SGP73, fibrozu tahmin etmede prognostik bir faktör olarak da önerilmiş olsa da Yao ve ark.¹² çalışmasının aksine, fibroz derecesiyle ilişkili olarak sGP73'te bir artış gözlemlenmedi.

Xu ve ark.¹³ kronik HBV hastalarında sGP73 konsantrasyonu ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirdiler. sGP73'ün daha yüksek hepatik nekroenflamatuvar derece ve fibrozis derecesi ile anlamlı şekilde arttığını belirlediler. sGP73 konsantrasyonları ayrıca kronik HBV hastalarında ALT ($r=0,48$, $p=0,001$) ve AST ($r=0,51$, $p<0,001$) ile pozitif olarak ilişkiliydi¹³. Çalışmamız, karaciğer biyopsisi yapılan F1 ve F2 alt gruplarındaki hastaların, Grup 1 ve 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek sGP73 konsantrasyonlarına sahip olduğunu gösterdi ($p=0,001$). Bu, Xu ve ark.¹³ kronik HBV hastaları ve HBV taşıyıcıları ile ilgili bulgularıyla uyumludur. Ancak, sonuçlarımız sGP73 ile daha şiddetli fibroz arasındaki ilişkiyi desteklememiştir, çünkü F1 ve F2 arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde, Xu ve ark.¹³ çalışmalarında derece 3 ve 4 fibroz grupları arasında anlamlı bir fark bildirmemiştir. Ortanca sGP73'ün F2 alt grubuna doğru artan eğilimi, daha büyük bir seri ile bu farkın istatistiksel olarak anlamlı hale gelebileceğine inanmamızı sağlamaktadır.

Wei ve ark.¹⁴, belirgin fibrozisi olan ve olmayan hastalar arasında sGP73, AST ve PLT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu bildirmiştir¹⁴. Buna karşılık, A1 (açık enflamasyonlu) ve A2 (açık enflamasyonsuz) alt grupları arasında sGP73 düzeylerinde anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Bunun serimizdeki hasta sayısının daha az olmasından ve ayrıca bazı hastalardan karaciğer biyopsisi sonrası takip sırasında serum örneklerinin alınmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda, sGP73 konsantrasyonları fibrozis varlığına göre anlamlı olarak farklılık gösterirken, fibrozis derecesine göre farklılık göstermedi ($p>0,05$). Bu durum Wei ve ark.¹⁴ ile çelişmesine rağmen, medyan değerlerinin karşılaştırılması sGP73'ün F2'de artma eğiliminde olduğunu gösterdi ve bu da onların bulgularıyla örtüşmektedir. Dahası, F2'nin AST ve ALT değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti, ancak başka bir fark yoktu. Bu farklılığın nedeninin, Wei ve ark.¹⁴ çalışmalarına ALT değeri normalin üst sınırının ≥ 2 katı olan hastaları dahil etmemiş olması olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda, ortalama ALT ve AST düzeyleri Grup 1'den F2'ye doğru arttı ve ortalama PLT sayısının F2 için normalin altında, diğer gruplarda ise normal olduğu bulundu ($p=0,003$). AST ve PLT sayısı için sonuçlarımız Wei ve ark.¹⁴ tarafından bildirilen bulgulara benzerdir.

Cao ve ark.¹⁵ sGP73 konsantrasyonunun belirgin fibrozis (AUC: 0,75, %95 GA: 0,70-0,79), şiddetli fibrozis (AUC:

0,76, %95 GA: 0,71-0,81) ve HBV ile ilişkili siroz (AUC: 0,75, %95 GA: 0,65-0,78) için öngörücü performansının yüksek olduğunu bildirdiler. Ayrıca, belirgin fibrozis tanısında sGP73 için AUC'nin elastografiye benzer ve APRI ve FIB-4'ten önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirdiler, ancak bu üstünlük şiddetli fibrozis için daha düşüktü ve siroz için yoktu. sGP73 seviyesindeki her 1 ng/mL artış, tüm hastalarda anlamlı fibrozun %1,2 daha yüksek olasılığıyla (%95 GA: 1,005-1,019) veya kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda %2,5 daha yüksek olasılıkla (%95 GA: 1,014-1,036) ilişkilendirilmiştir¹⁵. Çalışmamız, sGP73'ün belirgin fibrozla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Cao ve ark.¹⁶ başka bir çalışmada da sGP73'ün fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olduğu (olasılık oranı: 1,02, %95 GA: 1,01-1,03, 1 ng/mL artış başına; $p<0,001$) ve HBV DNA yükünden etkilenmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda, sGP73 kesme değeri 37,9 ng/mL olarak ayarlandığında, F2 alt grubu için AUC: 0,916 idi (%95 GA: 0,858-0,97; $p=0,001$). Bu kesme değeri, evre ≥ 2 fibrozisli hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada %90,9 duyarlılık ve %80,5 özgüllüğe sahipti. Konsantrasyonları fibrozis varlığını belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olsa da, F1 ve F2 alt grupları arasında istatistiksel bir fark olmaması nedeniyle fibrozis derecesiyle ilişkileri kesin değildi. Biyopsi yönteminin doğası gereği, tüm karaciğerin durumuna ilişkin içgörümüz indüktiftir. Bu nedenle, gruplarda elastografi yapmak, Cao ve ark.¹⁶ tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi, fibrozis derecesi ve sGP73 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmaya yardımcı olabilir. Elastografiyi içeren yeni bir çalışma tasarımı, karaciğer biyopsisine kıyasla daha az invaziv bir şekilde daha kesin sonuçlar verebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları hasta sayısının nispeten az olması ve bazı hastalarda serum örneklerinin karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak alınmak yerine takip sırasında alınmış olmasıdır.

SONUÇ

Çalışmamız sGP73 konsantrasyonunun kronik HBV hastalarında enflamasyon ve fibrozis varlığını belirlemek için geçerli bir gösterge olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar sGP73'ün HBV'ye maruz kalan hastalarda karaciğer hasarını tahmin etmek için değerli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak artan sGP73 ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi doğrulayamadık.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik onay, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2018-01/04, tarih: 09.01.2018).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.İ., Konsept: C.İ., A.Y., Dizayn: C.İ., H.T., Veri Toplama veya İşleme: C.İ., H.O.D., Ş.N.Y., Analiz veya Yorumlama: C.İ., Literatür Arama: C.İ., Yazan: C.İ.

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

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışmanın Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu (CÜBAP) tarafından maddi destek aldığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kıyan M. Hepatit B virüsü. Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. 2001;1:85-120.
- Pournik O, Dorri S, Zabolinezhad H, Alavian SM, Eslami S. A diagnostic model for cirrhosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an artificial neural network approach. Med J Islam Repub Iran. 2014;28:1-6.
- Alépée N, Bataber R, Brenner DA, Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. Reconfigurable microfluidic hanging drop network for multi-tissue interaction and analysis supplement. Hepatology. 2012;1:167-75.
- Sebastiani G, Alberti A. Significance of proximal esophageal biopsy in pediatric patients with respiratory symptoms. Gastroenterology. 1995;108:251.
- Kladney RD, Bulla GA, Guo L, Mason AL, Tollefson AE, Simon DJ, et al. GP73, a novel Golgi- localized protein upregulated by viral infection. Gene. 2000;249:53-65.
- Zhang X, Wang T, Dai X, Zhang Y, Jiang H, Zhang Q et al. Golgi protein 73 facilitates the interaction of hepatitis C virus NS5A with apolipoprotein E to promote viral particle secretion. Biochem Biophys Res Commun. 2016;479:683-9.
- Ba MC, Long H, Tang YQ, Cui SZ. GP73 expression and its significance in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A review. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5:874-81.
- Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, Schmitt-Gräff A, Gusmirovic I, Solomon H, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease. Am J Gastroenterol. 2004;99:1087-95.
- Qiao Y, Chen J, Li X, Wei H, Xiao F, Chang L, et al. Serum gp73 is also a biomarker for diagnosing cirrhosis in population with chronic HBV infection. Clin Biochem. 2014;47:216-22.
- Wei H, Zhang J, Li H, Ren H, Hao X, Huang Y. GP73 a new marker for diagnosing HBV-ACLF in population with chronic HBV infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79:19-24.
- Liu X, Wan X, Li Z, Lin C, Zhan Y, Lu X. Golgi protein 73 (GP73), a useful serum marker in liver diseases. Clin Chem Lab Med. 2011;49:1311-16.
- Yao M, Wang L, You H, Wang J, Liao H, Yang D, et al. Serum GP73 combined AST and GGT reflects moderate to severe liver inflammation in chronic hepatitis B. Clin Chim Acta. 2019;493:92-7.
- Xu Z, Liu L, Pan X, Wei K, Wei M, Liu L, et al. Serum golgi protein 73 (GP73) is a diagnostic and prognostic marker of chronic HBV liver disease. Med (United States). 2015;94:659.
- Wei M, Xu Z, Pan X, Zhang X, Liu LG, Yang B et al. Serum GP73 - an additional biochemical marker for liver inflammation in chronic hbv infected patients with normal or slightly raised ALT. Sci Rep. 2019;9:1170.
- Cao Z, Li Z, Wang Y, Liu Y, Mo R, Ren P, et al. Assessment of serum golgi protein 73 as a biomarker for the diagnosis of significant fibrosis in patients with chronic HBV infection. J Viral Hepat. 2017;24:57-65.
- Cao Z, Li Z, Wang H, Liu Y, Xu Y, Mo R, et al. Algorithm of golgi protein 73 and liver stiffness accurately diagnoses significant fibrosis in chronic HBV infection. Liver Int. 2017;37:1612-21.



Taş Analizi, Metabolik Değerlendirmenin Önemi ve Metafilaksi Üzerine Etkileri: Tekirdağ İlinden Sonuçlar

The Significance of Stone Analysis, Metabolic Evaluation and Their Effect on Metaphylaxis: The Results from Tekirdağ Province

● Mehmet Fatih ŞAHİN¹, ● Cenk Murat YAZICI¹, ● Rıdvan ÖZCAN², ● Çağrı DOĞAN¹, ● Murat AKGÜL³

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

²Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tekirdağ ilindeki üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) hastalarının taş analizi ve metabolik değerlendirme sonuçlarını sunmak, hastaların demografik ve kişisel özelliklerini ve bunlarla ilişkilerini belirlemek ve metafilaksi üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2018 ile Ocak 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ÜSTH olan 312 hastanın verileri analiz edildi. Bu hastalarda spektroskopik yöntem kullanılarak taş analizi yapıldı. Taş açısından yüksek riskli 156 hastada metabolik değerlendirme, eş zamanlı olarak 24 saatlik idrar ile analizi ve serumda yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, taş lokalizasyonu, yoğunlukları (HU), hacimleri ve 24 saatlik idrar ve serum parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: ÜSTH çoğunlukla erkeklerde, üriner sistemde birden fazla yerde, sıklıkla tek, steril idrar kültürüyle bulundu; en sık tespit edilen taş cinsi kalsiyum oksalatı; en az görülen taş türü ise ksantindi. En yüksek ortalama HU kalsiyum oksalat taşlarında, en düşük ortalama HU ise ürik asit + amonyum urat taşlarındaydı. Kalsiyum içeriği arttıkça taşın dansitesinin de arttığı tespit edildi. Hiperkalsiüri idrarda en sık görülen metabolik parametreydi; plazmada ise en sık hiperürisemi ve en az hiperkalsemi gözlenmiştir. Metafilaksi için en sık potasyum sitrat kullanılmıştır. Uygun hastalarda potasyum sitrat metafilaksisi oranı %43,3, bu hastalarda taş nüksü oranı ise %20'dir.

Sonuç: Metabolik değerlendirme ve taş analizi, ÜSTH hastaları hakkında değerli veriler sağlar. Ürologlar bunları daha sık değerlendirmeli ve uygulamalıdır. Çünkü bu veriler metafilaksi yoluyla taşla ilişkili ek girişimleri en aza indirebilir.

Anahtar Kelimeler: Taş analizi, metabolik değerlendirme, metaflaksi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to present the results of stone analysis and metabolic evaluation in Tekirdağ province, determine the demographic and personal characteristics and relationships of patients with these, and reveal their effects on metaphylaxis.

Materials and Methods: The data of 312 patients with urinary system stone disease (USD), who applied to our clinic between August 2018 and January 2021, were analyzed. Stone analysis was performed on these patients using the spectroscopic method. The metabolic evaluation was performed in 24-hour urine and plasma simultaneously on 156 patients with high risk. Age, gender, body mass index, stone localization, stone density (HU), volumes, and 24-hour urine and serum plasma of the patients were evaluated.

Results: The USD was found predominantly in males, in multiple locations in the urinary system, frequently as a single stone, with sterile urine culture. The most frequently detected stone type was calcium oxalate; the least common type of stone was xanthine. The highest mean HU was in calcium oxalate stones, and the lowest was in uric acid + ammonium urate stones. As the calcium content increased, the HU of the stone increased. Hypercalciuria was the most common abnormality in urine, while hyperuricemia was the most common and hypercalcemia the least common

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Fatih ŞAHİN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: mfatihshahin@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0926-3005

Geliş Tarihi/Received: 17.11.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.02.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Şahin MF, Yazıcı CM, Özcan R, Doğan Ç, Akgül M. The significance of stone analysis, metabolic evaluation and their effect on metaphylaxis: the results from Tekirdağ province. Nam Kem Med J. 2025;13(2):100-107

©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.



abnormality in plasma. Potassium citrate was used most frequently for metaphylaxis. The rate of potassium citrate metaphylaxis in appropriate patients was 43.3%, and the recurrence rate in these patients was 20%.

Conclusion: Metabolic evaluation and stone analysis provide valuable data about USD patients. Urologists should evaluate and apply them more frequently, as these data may minimize stone-related interventions via metaphylaxis.

Keywords: Stone analysis, metabolic evaluation, metaphylaxis

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH), ürolojide idrar yolu enfeksiyonları ve prostat patolojilerinden sonra üçüncü en yaygın tıbbi sorundur¹. Dünya çapında %1 ila %20 arasında değişen bir insidansa sahip yaygın bir ürolojik hastalıktır^{2,3}. Ayrıca Türkiye’de de oldukça sık görülmektedir ve %11,1’lik bir prevalansa sahiptir⁴. ÜSTH için tedavi stratejileri, endürolojideki teknolojik gelişmelerle önemli ölçüde değişmiştir. Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi, perkütan nefrolitotomi ve retrograd intrarenal cerrahi en sık kullanılan tedavi yöntemleridir ve teknolojik gelişmeler nedeniyle çeşitli ekipmanlar kullanıma girmiştir⁵. Öte yandan, ÜSTH, 5 yıllık periyot içinde %21 ile %59 arasında değişen yüksek tekrarlama oranlarına sahip kronik bir hastalıktır⁶. Hastaların yaklaşık yarısına kısa sürede tekrar tedavi gerekmektedir. Bu nedenle, taşın tekrarlmasını önlemek, mevcut taşı tedavi etmek kadar hayati öneme sahiptir.

Tekrarı önlemek için taş bileşiminin belirlenmesi önemli ve elzemdir⁷. Taş analizi X-ışını kırınımı veya kızılötesi spektroskopisi ile yapılabilirken, kimyasal analiz etkisizdir^{8,9}. Taşın türü belirlendikten sonra, 24 saatlik idrar ve rutin biyokimyasal parametreler kullanılarak yapılan metabolik değerlendirme, taş oluşumunun etiyolojisini ortaya çıkarmaya ve herhangi bir yatkınlık yaratan faktörü belirlemeye yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın ilk amacı, ÜSTH nedeniyle tedavi edilen hastaların taş analizi ve metabolik değerlendirmelerinin tek merkezli sonuçlarını sunmaktır. İkinci amacı, olası metafilaksi için hastaların taş analizi ve metabolik değerlendirmesinin gerekliliğini belirlemektir.

GEREK VE YÖNTEMLER

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (karar no: 2020.79.04.03, tarih: 30.04.2020) çalışma için onay alınmıştır. Ağustos 2018 ile Ocak 2021 arasında ÜSTH nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmak için katılımcılardan (18 yaşın altındakiler için ebeveynlerinden/yasal vasilerinden/yakın akrabalarından) yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişikliklerine veya karşılaştırılabilir etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Tüm hastalara ameliyattan önce yazılı bilgilendirilmiş onam formu verildi. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olsa da kullanılan veriler prospektif olarak elde edildi. Taş parçaları ameliyat sırasında alındı ve taş analizi kızılötesi spektrometri (JASCO Ft/IR-4600 Fourier Transform Infrared Spectrometer, Japonya) kullanılarak yapıldı. Taş parçaları elde edilemeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Taş tipleri on ana tipe ayrıldı. Bu sınıflamalara göre kalsiyum içeren taşlar, tek tip taşlar ve birden fazla taş bileşenini içeren taşlar alt gruplar olarak da not edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, taş lokalizasyonu, taş yoğunluğu (HU) ve taş hacmi gibi klinik ve demografik özellikleri not edildi. Taşla ilişkili değişkenleri değerlendirmek için kontrastsız abdominopelvik tomografi (NCCT) kullanıldı. Taş hacimleri, elipsoid hacim formülü (aksiyel çap x koronal çap x sagittal çap x 0,167 x π) (mm³) kullanılarak 3 boyutlu çaplarla hesaplandı¹⁰. Birden fazla taş olması durumunda toplam taş hacmi her taşın hacminin toplanmasıyla hesaplandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri taş tipleri ile karşılaştırıldı.

Ameliyatın birinci ayının sonunda NCCT tekrarlandı ve taşsızlık durumu değerlendirildi. 3 mm’den küçük fragmanları olan hastalar taşsız olarak kabul edildi. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre taşsız olan ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırılan hastalarda metabolik değerlendirme yapıldı¹¹.

Hastaların hiçbirinde metabolik değerlendirme sırasında JJ stent mevcut değildi. Hastalardan 24 saatlik idrarlarını özel plastik kaplarda toplamaları istendi. 10 mL 6 mmol/L hidroklorik asit içeren bir kap ve ikinci bir şeffaf boş kap sırasıyla birinci ve ikinci 24 saatlik idrar toplama işlemi için kullanıldı. Hastalara idrarı toplarken herhangi bir diyet kısıtlaması yapılmadı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama ve standart sapma kullanıldı. Grupların nicel verilerinin karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak normallik testleri yapıldı. Parametrik veriler Student’s t-testi ile, parametrik olmayan veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Yaş grupları arasındaki verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, riski belirlemek için olasılık oranı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya taş analizi yapılan toplam 312 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 156'sına kriterleri karşıladıkları için metabolik değerlendirme yapıldı. Taş analizi yapılan hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma popülasyonundaki hastaların çoğu %81,1 ile saf taş bileşimine sahipken, 59 (%18,9) hasta ise karışık tipte taş bileşimine sahipti. Saf taş grubunda en sık görülen taş tipi kalsiyum oksalat (%78,6) iken, karışık taş bileşimi grubunda en sık görülen taş tipi kalsiyum oksalat ve strüvit kombinasyonu (%38,9) idi. Saf ve karışık taş bileşimi gruplarında ikinci en sık görülen taş bileşimleri ürik asit (%9,5) ve kalsiyum oksalat + ürik asit (%18,6) idi. Hem saf hem de karışık taşların bileşimleri Şekil 1'de verilmiştir.

Taş tipleri içeriklerine göre kalsiyum içerenler (n=249) ve kalsiyum içermeyenler (n=63) olmak üzere iki sınıfa ayrıldı.

Tablo 1. Taş analizi yapılan hastaların hasta demografileri ve taş parametreleri

Değişken	Değer
Yaş (ortalama ± SS)	52,0±15,9 (minimum: 3, maksimum: 85)
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	185 (%59,3)
Kadın	127 (%40,7)
VKİ (kg/m ²) (ortalama ± SS)	27,5±4,1 (minimum: 16,9, maksimum: 44,1)
Taş lokasyonu (n, %)	
Mesane	10 (%3,2)
Distal üreter	49 (%15,7)
Orta-üreter	26 (%8,3)
Proksimal üreter	51 (%16,3)
Renal pelvis	53 (%17,0)
Orta kaliks	8 (%2,6)
Alt kaliks	18 (%5,8)
Üst kaliks	7 (%2,2)
Çoklu lokasyon	90 (%28,8)
Taraf (n, %)	
Sağ	139 (%44,6)
Sol	162 (%51,9)
Mesane	11 (%3,5)
Taş sayısı (n, %)	
Tek	241 (%77,2)
Çoklu	71 (%22,8)
HU (ortalama ± SS)	1012,2±315,1
Taş hacmi (mm ³) (ortalama ± SS)	1605,0±3445,1
Preoperatif idrar kültürü (n, %)	
Negatif	254 (%81,4)
Pozitif	58 (%18,6)

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, HU: Taş yoğunluğu

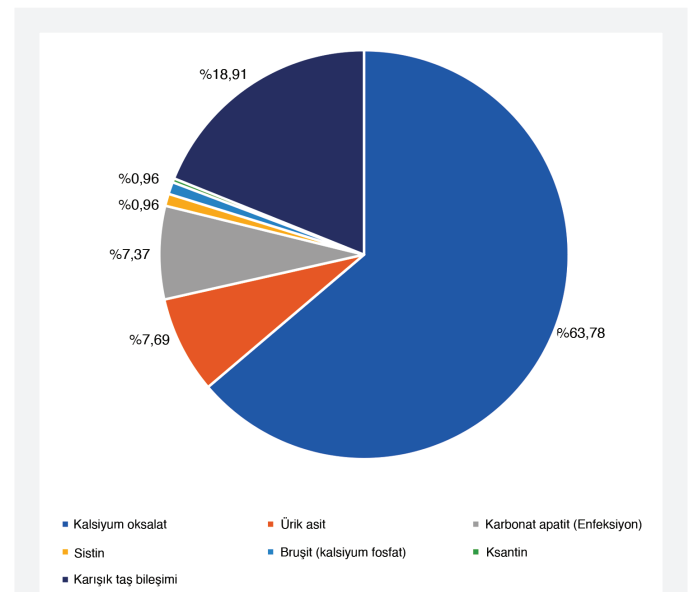
Kalsiyum içeren HU istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek (p=0,034) ve hacimlerinin daha küçük (p=0,004) olduğu belirlendi (Tablo 2).

Benzer şekilde 600-1200 HU arasındaki taş türlerine göre HU göre yapılacak dağılımda, HU değeri 600'den düşük olan taşların %61,5'i kalsiyum içerirken, HU değeri artan ve HU değeri 1200'den yüksek olan taşlarda bu oran %91,50'ye çıkmaktadır. Tersine, kalsiyum içermeyen taşların oranı HU arttıkça %38,50'den %8,50'ye düşmektedir (Şekil 2).

Taş oluşumu açısından yüksek riskli toplam 156 hasta metabolik değerlendirmeye tabi tutuldu. Seksen hastada hiperkalsüri (>80 mg/gün), 74 hastada hiperoksalüri (>40 mg/gün), 79 hastada hiperürikozüri (>600 mg/gün), 58 hastada hipositraturüri (<320 mg/gün) vardı (Şekil 3).

Metabolik değerlendirme sonuçlarını taş tiplerine göre incelediğimizde; hiperkalsüri, hiperoksalüri, hiperürikozüri ve hipositraturüri tanısı almış hastalarda en sık görülen taşların kalsiyum oksalat taşları olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Kalsiyum içeren taşlarda hiperkalsüri oranı %52,5, hiperoksalüri oranı %49,2, hiperürikozüri oranı %50,9, hipositraturüri oranı %45,2 olarak bulunurken, kalsiyum dışı taşlarda bu oranlar sırasıyla %47, %42,9, %50 ve %40,7 olarak bulundu. Kalsiyum içeren ve kalsiyum dışı taşlar ile idrarda yüksek kalsiyum, oksalat, ürik asit veya düşük sitrat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,577, p=0,511, p=0,928 ve p=0,678). Hiperkalsüri'nin kalsiyum taşı oluşumunu 1,24 kat, hiperoksalüri'nin 1,29 kat, hiperürikozüri'nin ise 1,038 kat artırdığı sonucuna varıldı (Tablo 4).



Şekil 1. Taş tipleri ve dağılımları (Tablodaki yüzdeler saf veya karışık tiplerin toplamına göre verilmiştir.)

Kalsiyum içeren taşlarda hiperkalsemi oranı %8,2, hiperürisemi oranı %36,1, hiperparatiroidizm oranı ise %19,7 olarak bulundu. Bu oranlar kalsiyum dışı taşlarda sırasıyla %5,9, %44,1 ve %20,6 idi. Kalsiyum içeren ve kalsiyum dışı taşların serum kalsiyum, ürik asit ve paratiroid hormon düzeyleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,735$; $p=0,472$; $p=0,140$). Hiperkalseminin kalsiyum taşı oluşumunu 1,514 kat artırdığı sonucuna varıldı (Tablo 4).

Metabolik değerlendirmelere göre 135 hastada metafilaksi uygulama oranı %43,3 olup metafilaksi için çoğunlukla potasyum sitrat tercih edildi. Kalsiyum oksalat taşlarında hipositratri ve hiperürikozürde ve spesifik ürik asit taşlarında metafilaksi olarak potasyum sitrat kullanıldı.

TARTIŞMA

ÜSTH dünya çapında en yaygın hastalıklardan biridir. Yaygınlık oranları %2-20 arasında değişmektedir. Rekürrens oranı %50'ye kadar çıkabilir¹². Bu hastalıkta, hastalığın

tekrarlamasını azaltmak için en kritik parametre, hastayı taşsız hale getirmektir. Taş cerrahisi kadar önemli olan, kişiden alınan taşı analiz etmek ve taş oluşumuna neden olabilecek metabolik bozuklukları belirlemektir. Önlenebilir faktörlerin belirlenmesi ve tedavi protokollerine dahil edilmesi, varsa ek hastalıklar açısından kişiyi ilgili branşlara yönlendirebilir. Bu bağlamda taş analizi ve uygun metabolik değerlendirme bu yönde atılacak en önemli adımlar arasındadır.

Çalışmamızda erkek hastalarda ÜSTH'nin kadın hastalardan daha fazla olduğu 1,45:1 oranında saptanmıştır. Literatürde de ÜSTH erkek dominant bir hastalıktır ve erkek/kadın oranı 1,7-1,5-1,3:1'tür^{13,14}. Tekirdağ ilindeki taş analizi sonuçlarında en sık saptanan taş tipi kalsiyum oksalat, en az saptanan taş ise ksantin taşıdır. Güner ve Şeker¹⁵ tarafından Kuzey Marmara bölgesinde 1304 taşa dayanarak yapılan çalışmada en sık görülen taş tipinin %64,34 oranıyla kalsiyum oksalat taşları olduğu, bunu sırasıyla %6,8 ile ürik asit taşları ve %2,1 ile sistin taşları izlediği bildirilmiştir. Karabacak ve ark.¹⁶ tarafından

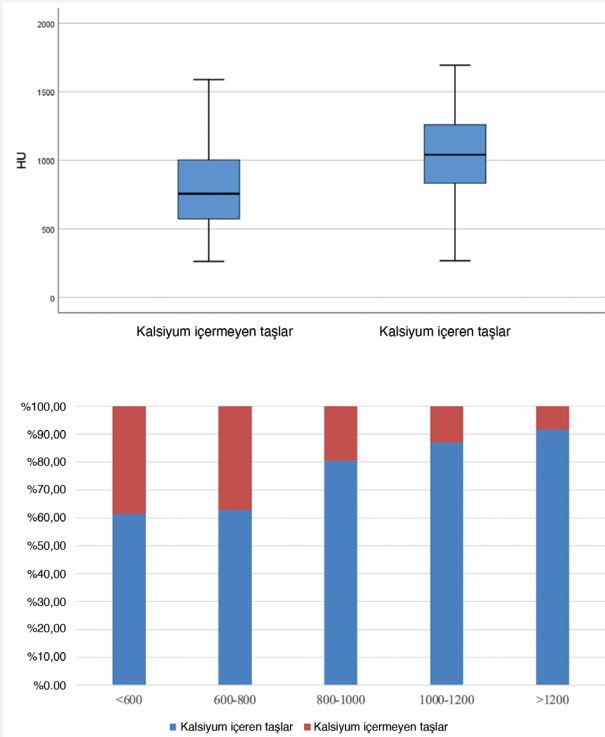
Tablo 2. Kalsiyum içeren taşların kalsiyum içermeyen taşlarla karşılaştırılması

	Kalsiyum içerikli taşlar (n=249)	Kalsiyum içermeyen taşlar (n=63)	p-değeri
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	49,70 $\pm$ 15,2	52,79 $\pm$ 1,81	0,345
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	153 (%61,45)	32 (%50,79)	0,125
Kadın	96 (%38,55)	31 (%49,21)	
Taş lokasyonu (n, %)			
Mesane	6 (%2,41)	4 (%6,35)	0,162
Distal üreter	44 (%17,67)	5 (%7,94)	
Orta-üreter	22 (%8,84)	4 (%6,35)	
Proksimal üreter	45 (%18,07)	6 (%9,52)	
Renal pelvis	37 (%14,86)	16 (%25,4)	
Orta kaliks	5 (%2,01)	3 (%4,76)	
Alt kaliks	14 (%5,62)	4 (%6,35)	
Üst kaliks	6 (%2,41)	1 (%1,59)	
Çoklu lokasyon	70 (%28,11)	20 (%31,75)	
Yön (n, %)			
Sağ	116 (%46,59)	23 (%36,51)	0,073
Sol	127 (%51,0)	35 (%55,56)	
Mesane	6 (%2,41)	5 (%7,94)	
Taş sayısı (n, %)			
Tek	191 (%76,71)	50 (%79,4)	0,654
Çoklu	58 (%23,29)	13 (%20,6)	
VKİ (kg/m ²) (ortalama $\pm$ SS)	27,55 $\pm$ 4,05	27,8 $\pm$ 4,8	0,897
HU (ortalama $\pm$ SS)	1020,2 $\pm$ 305,0	822,2 $\pm$ 306,8	0,034
Taş hacmi (mm ³) (ortalama $\pm$ SS)	1258,5 $\pm$ 932,9	3000,9 $\pm$ 4754,6	0,004
Preoperatif idrar kültürü (n, %)			
Negatif	201 (%80,72)	53 (%84,1)	0,536
Pozitif	48 (%19,28)	10 (%15,9)	

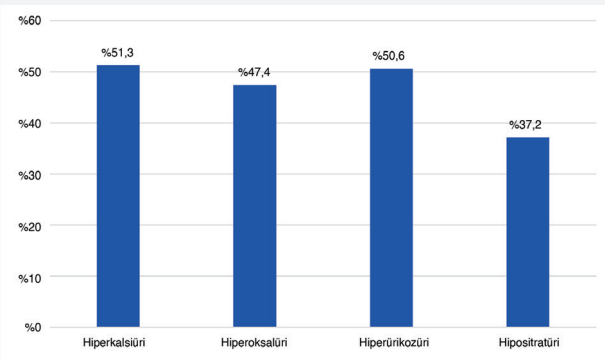
SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, HU: Taş yoğunluğu

yapılan ve tüm Türkiye'yi kapsayan çalışmada, kalsiyum oksalat içeriğinin Marmara bölgesinde diğer coğrafi bölgelere göre daha sık görüldüğü vurgulanmıştır. Ancak literatürde, genetik farklılıklar, üriner sistemdeki bakteriyel kolonizasyon, çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarının şehirler arası ve hatta aynı şehir içinde taş tiplerinin dağılımında farklılıklara neden olabileceği belirtilmektedir¹⁷.

Birçok çalışma taş tipi ve yoğunluğu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmıştır. Bu çalışmalar yüksek kalsiyum içeriğine sahip taşların yoğunluğunun diğer bileşenlerden daha yüksek olduğunu gösterse de, HU değerleri de çalışmalar arasında



Şekil 2. Kalsiyum içeren / içermeyen taşların HU dağılımı



Şekil 3. Hastaların metabolik analiz sonuçları

değişmektedir. Çalışmamızda kalsiyum içeriğine sahip taşların yoğunluğu kalsiyum içermeyen taşlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Ogawa ve ark.¹⁸ tarafından yapılan çalışmaya göre kalsiyum taşlarının ortalama HU değeri 1151 ± 308 , sistin taşlarının 677 ± 64 ve strüvit taşlarının 569 ± 63 olarak bildirilmiştir. Yine Motley ve ark.¹⁹ tarafından yapılan bir çalışmada kalsiyum taşlarının ortalama HU değeri 440 ± 262 , ürik asit taşlarının ortalama HU değeri 270 ± 134 , strüvit taşlarının ortalama HU değeri 401 ± 198 ve sistin taşı hastalarının ortalama HU değeri 248 ± 0 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada HU değerlerinin çok düşük çıkmasının kullanılan helikal bilgisayarlı tomografi'den (BT) kaynaklanabileceği tartışılmıştır. Bu çalışmalarda HU ölçümlerindeki farklılıkların nedeni, ölçümde kullanılan görüntüleme yöntemindeki farklılıklar ve taşın ölçüm noktasındaki değişkenliktir. Taş analizinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımı da literatürde dikkat çeken konulardan biridir. Hastalardaki taş tipleri direkt radyografilerle belirlenmeye çalışılmış²⁰ ve 1970'lerde BT'nin kullanıma girmesiyle yeni ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yeni yöntem, taşların preoperatif helikal BT görüntülemesinde ortalama atenüasyon seviyesini ölçmüş ve bunun taş hacmine oranı kullanılmıştır²¹.

Gudeloglu ve ark.²² tarafından yapılan çalışmada saf taş tipleri ile kombine taşların karşılaştırılması sonucunda 24.768 hastada saf taş tipi oranı %53,7 olarak saptanmıştır. Türkiye'de kombine taşlara göre daha sık görüldüğü ve kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu vurgulanmıştır. Tekirdağ'da yapılan çalışmamızda saf taş oranı anlamlı düzeyde yüksek (%81,1) bulunmuş; cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş, sadece idrar kültürleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Bu doğrultuda ilimizin bu parametreler açısından tüm ülkeyi yani Türkiye'yi yansıtmadığı sonucuna varılabilir.

ÜSTH'de taş analizi ve ardından metabolik değerlendirme Avrupa ve Amerika kılavuzları dahil olmak üzere literatürde yüksek öneri düzeyiyle önerilmektedir¹¹. Maalesef ülkemizde çok az ürolog bu yöntemleri kullanmaktadır. 2017 yılında Tekirdağ ilinde 32 ürolog ile yapılan bir çalışmada ürologların %65,5'inin çocuklarda %34,5'inin yetişkinlerde metabolik değerlendirme yapmadığı, %20,7'sinin taş analizi yapmadığı ve %44,8'inin hastalarının %1-25'inde taş analizi yaptığı bulunmuştur⁶. Bunun nedenleri sorulduğunda hekimlerin neredeyse yarısının bunu yapma imkânı olmadığı, %17,2'sinin ise metabolik değerlendirme için zaman ayıramadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlardan da anlaşılabileceği üzere ürologlar taşın cerrahi tedavisi kadar diğer ileri değerlendirmelere önem vermemektedirler. Yine Gudeloglu ve ark.²² Türkiye'de yaptığı bir çalışmada 2006 yılında yıllık olarak yapılan taş analiz sayısı sadece 1152 iken, yıllar içinde bu sayı artarak 2018 yılında 2698 olarak kaydedilmiştir. Ancak bu sayılar bile yapılan cerrahi sayısı düşünüldüğünde oldukça düşüktür. Bu çalışmada

Tablo 3. Taş tiplerine göre idrar metabolik analizinin dağılımı

Taş tipi (n, %)	Hiperkalsüri (n=80)	Hiperoksalüri (n=74)	Hiperürikozüri (n=70)	Hipositratüri (n=58)	Hiperkalsemi (n=12)	Hiperürisemi (n=59)	Hiperparatiroidizm (n=31)
Kalsiyum oksalat	54 (%67,5)	46 (%62,2)	49 (%70,0)	44 (%75,9)	9 (%75,0)	33 (%55,9)	19 (%61,3)
Ürik asit	4 (%0,5)	7 (%9,5)	8 (%11,4)	5 (%8,6)	0 (%0)	6 (%10,2)	2 (%6,5)
Karbonat apatit (enfeksiyon)	10 (%12,5)	3 (%4,1)	4 (%5,7)	2 (%3,4)	2 (%16,7)	4 (%6,8)	4 (%12,9)
Sistin	1 (%1,25)	1 (%1,4)	1 (%1,4)	3 (%5,2)	0 (%0)	2 (%3,4)	0 (%0)
Ksantin	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Kalsiyum oksalat + strüvit	4 (%5,0)	5 (%6,8)	1 (%1,4)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%5,1)	2 (%6,5)
Kalsiyum oksalat + ürik asit	1 (%1,25)	3 (%4,1)	1 (%1,4)	2 (%3,4)	1 (%8,3)	5 (%8,5)	1 (%3,2)
Kalsiyum oksalat + karbonat apatit	5 (%6,25)	5 (%6,8)	4 (%5,7)	1 (%1,7)	0 (%0)	3 (%5,1)	2 (%6,5)
Bruşit (kalsiyum fosfat)	1 (%1,25)	0 (%0)	1 (%1,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Ürik asit + amonyum urat	0 (%0)	4 (%5,4)	1 (%1,4)	1 (%1,7)	0 (%0)	3 (%5,1)	1 (%3,2)

Tablo 4. Kalsiyum içeren/içermeyen taşlar ile serum ve idrar metabolitleri arasındaki ilişki

	Kalsiyum bileşenli taşlar ve metabolik analiz (n=122)	Kalsiyum bileşensiz taşlar ve metabolik analiz (n=34)	p-değeri	Odds oranı
Hiperkalsüri (n=80)	64 (%52,5)	16 (%47,0)	0,577	1,241 (%95 GA: 0,580-2,658)
Hiperoksalüri (n=74)	59 (%48,4)	15 (%44,1)	0,511	1,290 (%95 GA: 0,604-2,755)
Hiperürikozüri (n=70)	55 (%45,1)	15 (%44,1)	0,928	1,038 (%95 GA: 0,462-2,330)
Hipositratüri (n=58)	47 (%38,5)	11 (%32,4)	0,678	0,834 (%95 GA: 0,353-1,969)
Hiperkalsemi (n=12)	10 (%8,2)	2 (%5,9)	0,735	1,514 (%95 GA: 0,316-7,257)
Hiperürisemi (n=59)	44 (%36,1)	15 (%44,1)	0,472	0,753 (%95 GA: 0,348-1,631)
Hiperparatiroidizm (n=31)	24 (%19,7)	7 (%20,6)	0,140	0,439 (%95 GA: 0,153-1,253)

GA: Güven aralığı

metabolik değerlendirme verisi bulunmamaktadır. Metabolik değerlendirme merkezimizde yapılmış olup, çalışmamıza dahil edilen hastaların %50'sinin 24 saatlik idrar analizi yapılmıştır. Bu oranın düşük olmasının en önemli nedeni hastalarımızın birçoğunun EAU kılavuzundaki hasta seçim kriterlerine uymamasıdır. Bu kılavuz metabolik değerlendirmeyi yalnızca taş oluşumu açısından yüksek risk taşıyan hastalar için önermektedir⁹. Bu oranı düşüren bir diğer neden ise cerrahi geçiren hastalarda postoperatif rezidüel taşların veya double J stentin bulunmasıdır. Hasta açısından bakıldığında bu sayının düşük olmasının en büyük nedeni, hasta geri bildirimlerine göre bu ölçüm için gerekli olan 24 saatlik idrarın üst üste iki gün toplanmasının zor bulunmasıdır.

Kuo ve ark.²³ çalışmasında hiperkalsüriinin oluşan taş sayısıla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olup, bunun idiyopatik kalsiyum taşı oluşturanlarda Randall plakları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda taş oluşturanların yarısından fazlasında hiperkalsüri saptanmış olup, ortalama idrar kalsiyum düzeyi 249,6 mg/gün olarak hesaplanmıştır (üst sınır 200 mg/

gün). Yine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir: Hiperkalsüri hastalarının %80'inde kalsiyum oksalat içeren taşlar mevcuttur. Kalsiyum oksalat taşı oluşturanların %25,7'sinde hiperkalsüri saptanmış olup literatürde bu oran %30-60 olarak bildirilmiştir^{24,25}. Coe ve ark.²⁶ kalsiyum taşı oluşumunu etkileyen kritik faktörlerden birinin hiperoksalüri olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hiperoksalüri oranı %47,7 olarak bulunmuş olup, ortalama idrar oksalat düzeyi 43,6 mg/gün (üst sınır 40 mg/gün) olarak bulunmuştur. Hiperoksalüri olanların %79,7'sinde kalsiyum taşı, kalsiyum taşı olanların ise %23,7'sinde hiperoksalüri saptanmıştır. Yine literatürde bu oran %26-67 olarak bildirilmektedir^{24,25}. Pak²⁷ ile Levy ve ark.²⁸ tarafından 1995 yılında yapılan çalışmalarda kalsiyum taşı oluşturanların %10'una kadar varan oranda hipositratüri tespit edilmiş olup tüm taş oluşturanların %20-60'ında bildirilmiştir. Çalışmamızda metabolik değerlendirme yapılan hastalarda hipositratüri oranı %44,3 olarak saptanmış olup ortalama sitrat düzeyi 497,2 mg/gün (üst sınır 320 mg/gün) bulunmuştur. Kalsiyum taşı olanların %18,9'unda hipositratüri görülmüş olup çalışmalarda bu oran %5-29 olarak bildirilmiştir^{22,23}.

Huynh ve ark.²⁹ çalışmasında Batı dışı ülkelerde tekrarlayan taş oluşumu olan bireylerde hiperoksalüri oranı %36, hiperkalsüri oranı %29, hiperürikozüri oranı %20 ve hipositratri oranı %1 olarak bildirilmiştir.

Literatürde ÜSTH, hiperparatiroidizmin belirgin semptomlarından biri olarak vurgulanmaktadır. Bilezikian ve ark.³⁰ çalışmalarında bu ilişkinin %20'den az olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada, primer hiperparatiroidizmi olan hastaların yarısı asemptomatik ve %44'ünde böbrek taşı vardı³¹. Başka bir deyişle, taşlı hastaların %5'inde hiperparatiroidizm görülmektedir³².

Potasyum sitrat, idrarı alkalileştirerek ve sitrat atılımını artırarak böbrek taşlarının, özellikle ürik asit taşlarının tekrarlamasını önemli ölçüde azaltır. İdrar alkalizasyonu ve artan sitrat atılımı, daha yüksek bir idrar pH'ı sürdürerek ürik asit kristalleşmesini azaltarak ürik asit taşı oluşumunu engeller³³. Potasyum sitrat, idrardaki kalsiyumu şelatlayarak kalsiyum oksalat taşlarının gelişimini engeller. Özellikle idrarda sitrat düzeylerinin azalmasıyla karakterize bir hastalık olan hipositratri olan bireylerde etkilidir³⁴. Metafilaksi uygulanan hasta popülasyonumuzun uzun dönem 1 yıllık takibinde taş tekrarlama oranı %20 olarak bulunmuş olup, taş analizi ve metabolik değerlendirmeden elde edilen veriler sayesinde bu hastalar morbiditeden ve ek girişimlerden kurtulmuştur. Ettinger ve ark.³⁵ tarafından yapılan bir çalışmada, potasyum-magnezyum sitrat uygulandığında, tedavi grubu üç yıllık bir süre içinde plaseboya kıyasla taş tekrarı %85 azalma göstermiştir. Başka bir çalışmada³⁶, potasyum sitrat tedavisi, SWL'den sonra taşsız olan hastalarda taş tekrarlama oranını %0'a düşürürken, tedavi edilmeyen bireylerde %28,5 nüks oranına sahip olmuştur. Bu veriler bize metafilaksiyi başlatmak için metabolik değerlendirmelerin önemini göstermektedir.

Farklı taş tiplerinin oluşumunda bölgesel farklılıklar olmasına rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin de bu farklılıklarda önemli rolleri vardır. VDR lokusunun yanında idiyopatik hiperkalsüri ve kalsiyum nefrolitiazisi ile ilişkili olabilecek bir duyarlılık genine dair gösterge niteliğinde kanıtlar vardır³⁷. *CaSR* genindeki polimorfizmler, özellikle normositratrik bireylerde idrar kalsiyum atılımı ve taş üretimindeki farklılıklarla bağlantılıdır³⁸. Hiperkalsürik bireylerle bağlantılı olan CLDN14 de dahil olmak üzere kalsiyum ve fosfat geri emilimini kontrol eden diğer genler, genom çapında ilişki çalışmaları yoluyla bulunmuştur. Kalsiyum taşları, kandaki kalsiyum konsantrasyonunu ve idrarda kalsiyum atılımını değiştiren CYP24A1 lokusu gibi kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını etkileyen genetik varyasyonlarla ilişkilendirilmiştir³⁹. Ek olarak, Sardunya topluluğunda yürütülen araştırma, 10q21-q22 ve 20q13.1-13.3⁴⁰ kromozomlarında ürik asit taşlarıyla ilişkili potansiyel lokuslar keşfetmiştir. Serum ürik asit seviyeleri ve taş oluşumu belirli genetik varyasyonlardan etkilenir ve insülin benzeri sinyal sistemi ürik asit metabolizmasıyla ilişkilendirilmiştir⁴¹.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve sadece bir ildeki nüfusun dahil edilmesidir. Ayrıca taş açısından endemik bir bölge olmasına rağmen taş analizlerinin, özellikle metabolik değerlendirmenin az sayıda olması da bir diğer çalışma kısıtlılığıdır.

SONUÇ

Metabolik değerlendirme ve taş analizi klinik uygulamalarda daha yaygın olmalı ve ürologlar tarafından gerekli önem verilmelidir. Elde edilen bu verilerle hastaların taş nüksleri ve tekrar müdahale ihtiyaçları azaltılabilir ve metafilaksi yoluyla düşük morbidite elde edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no: 2020.79.04.03, tarih: 30.04.2020) onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş olsa da kullanılan veriler prospektif olarak elde edilmiştir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.F.Ş., M.A., Konsept: M.F.Ş., C.M.Y., R.Ö., Dizayn: M.F.Ş., C.M.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.F.Ş., C.M.Y., Analiz veya Yorumlama: M.F.Ş., C.M.Y., M.A., Literatür Arama: M.F.Ş., R.Ö., Yazan: M.F.Ş., C.M.Y., R.Ö., Ç.D., M.A.

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

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

KAYNAKLAR

1. Bahçeci T, Başer A. Comparison the efficacy of pneumatic and holmium laser ureteroscopic lithotripsy for the treatment of ureteral stones: a retrospective observational study. Pamukkale Med J. 2022;15:648-55.
2. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases of america project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol. 2005;173:848-57.
3. Nikitin O, Samchuk P, Krsiuk O, Korytskyi A, Komisarenko I, Nasheda S. The historical aspects of urolithiasis. Health Management. 2023;23:123-30.
4. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: changing characteristics of urolithiasis. Urol Res. 2011;39:309-14.
5. Zumurutbas AE, Toktas C, Baser A, Tuncay OL. Percutaneous nephrolithotomy in rare bleeding disorders: a case report and review of the literature. Journal of endourology case reports. 2016;2:198-203.
6. Akgül M, Arda E, Akpınar H. Can the urologists perform stone analysis, metabolic evaluation and metaphylaxis at urinary tract stone disease in Tekirdağ? Dicle Med J. 2019;46:405-10.

7. Zhang D, Li S, Zhang Z, Li N, Yuan X, Jia Z, et al. Urinary stone composition analysis and clinical characterization of 1520 patients in central China. *Sci Rep.* 2021;11:6467.
8. Khan AH, Imran S, Talati J, Jafri L. Fourier transform infrared spectroscopy for analysis of kidney stones. *Investig Clin Urol.* 2018;59:32-7.
9. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67:750-63.
10. J Jain R, Omar M, Chaparala H, Kahn A, Li J, Kahn L, et al. How accurate are we in estimating true stone volume? A comparison of water displacement, ellipsoid formula, and a CT-based software tool. *J Endourol.* 2018;32:572-6.
11. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Somani B, et al. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. 2021.
12. Amato M, Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int.* 2004;72:1-5.
13. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 2007;177:979-82.
14. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol.* 2011;185:1304-11.
15. Güner E, Şeker KG. Their distribution by gender. *J Urol Surg.* 2020;7:33-6.
16. Karabacak OR, Dilli A, Saltaş H, Yalçınkaya F, Yörükoğlu A, Sertçelik MN. Stone compositions in Turkey: an analysis according to gender and region. *Urology.* 2013;82:532-7.
17. Scales CD Jr, Tasian GE, Schwaderer AL, Goldfarb DS, Star RA, Kirkali Z. Urinary stone disease: advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1305-12.
18. Ogawa N, Sato S, Ida K, Kato K, Ariyoshi Y, Wada K, et al. Evaluation of urinary stone composition and differentiation between urinary stones and phleboliths using single-source dual-energy computed tomography. *Acta Med Okayama.* 2017;71:91-6.
19. Motley G, Dalrymple N, Keesling C, Fischer J, Harmon W. Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. *Urology.* 2001;58:170-3.
20. Ramakumar S, Patterson DE, LeRoy AJ, Bender CE, Erickson SB, Wilson DM, et al. Prediction of stone composition from plain radiographs: a prospective study. *J Endourol.* 1999;13:397-401.
21. Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M. Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology.* 2000;55:816-9.
22. Gudeloglu A, Haberal HB, Aydanal M, Asci A, Yucel Bilen C. The stone crescent of Anatolia. *Int J Clin Pract.* 2021;75:13950.
23. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int.* 2003;64:2150-4.
24. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol.* 1990;24:205-10.
25. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol.* 1989;142:1516-21.
26. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2005;115:2598-608.
27. Pak CY. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab.* 1994;20:371-7.
28. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med.* 1995;98:50-9.
29. Huynh LM, Dianatnejad S, Tofani S, Carrillo Ceja R, Liang K, Tapiero S, et al. Metabolic diagnoses of recurrent stone formers: temporal, geographic and gender differences. *Scand J Urol.* 2020;54:456-62.
30. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391:168-78.
31. Spivacow FR, Martinez C, Polonsky A. Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution. *Medicina (B Aires).* 2010;70:408-14.
32. Doğan HS. Ürolojik Cerrahi Kitabı. Galenos Yayınevi; 2020:479-85.
33. Wong D, Elson L, Nottingham C, Desai A. Pharmaceutical versus over-the-counter potassium citrate: a benchtop comparison. *Urol Pract.* 2022;9:205-11.
34. Mahmoudzadeh H, Abbasi E, Nikibakhsh A, Ghader S, Rasoli J. Comparison of the effects of potassium polycitrate with no treatment on microlithiasis of the infants referred to a pediatric nephrology clinic. *Studies in Medical Sciences.* 2022;32:919-26.
35. Ettinger B, Pak C, Citron J, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 1997;158:2069-73.
36. Carvalho M, Ermano B, Kuwaki E, Pontes H, Liu J, Boros L, et al. Effect of potassium citrate supplement on stone recurrence before or after lithotripsy: systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis.* 2017;45:449-55.
37. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Soldati L. Genetics and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2011;80:587-93.
38. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, Pivari F, Soldati L, Vezzoli G. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol.* 2014;40:499-506.
39. Howles S, Wiberg A, Goldsworthy M, Bayliss A, Gluck A, Ng M, et al. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun.* 2019;10:5175.
40. Ombra M, Forabosco P, Casula S, Angius A, Maestrale G, Petretto E, et al. Identification of a new candidate locus for uric acid nephrolithiasis. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1119-29.
41. Lang S, Hilsabeck T, Wilson K, Sharma A, Bose N, Brackman D, et al. A conserved role of the insulin-like signaling pathway in diet-dependent uric acid pathologies in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genetics.* 2019;15:1008318.



Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Optik Sinir Başı Parametreleri, Retina Sinir Lifi Tabakası ve Yönetici İşlevler

Optic Nerve Head Parameters, Retinal Nerve Fiber Layer and Executive Functions in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

● Gülşüm YİTİK TONKAZ¹, ● Bedia Sultan ÖNAL¹, ● Gonca ÖZYURT², ● Ali ÇAKIR³, ● Bahadır UTLU⁴, ● Berkan ŞAHİN¹

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

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

⁴Erzurum Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı almış, ilaç kullanmayan okul çağındaki çocuklarda yönetici işlevler ile optik sinir başı parametreleri (optik disk alanı, nöroretinal rim hacmi ve çukurluk disk oranı) ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (pRNFL) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza DEHB tanısı alan, 8-12 yaş arası otuz çocuk ile herhangi bir hastalığı (göz, psikiyatri, metabolik ve diğer) olmayan ve ilaç tedavisi almayan otuz sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların ebeveynleri, Sosyodemografik Veri Formu, Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri (YİDDE) Ebeveyn formu ve Conners Ebeveyn Değerlendirme ölçeğini doldurmuştur. Tüm çocuklara kapsamlı bir göz muayenesi yapıldı ve optik koherens tomografi kullanılarak optik sinir başı parametreleri ve pRNFL ölçüldü.

Bulgular: Yönetici işlevleri değerlendiren YİDDE alt ölçeği, DEHB tanısı alan çocuklarda anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Her iki grup arasında sol gözde, nazal pRNFL bölge kalınlığı, optik disk alanı ve nöroretinal rim hacmi istatistiksel farklılık gösterdi ($p<0,05$). Ayrıca, optik sinir nöroretinal rim hacmi ve optik disk alanı ile başlatma, çalışma belleği, organizasyon, izleme, metakognitif indeks ve genel yönetici indeks gibi YİDDE alt ölçekleri arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, DEHB tanısı almış çocuklarda optik sinir başı parametreleri ile yönetici işlevler arasında potansiyel bir ilişki olabileceğini göstermiştir. Optik sinir başı parametrelerinin DEHB'deki yönetici işlevlerle ilişkisini incelemek için performans dayalı testler ve nörogörüntüleme cihazları (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Optik sinir başı parametreleri, retina sinir lif tabakası, yönetici işlevler, DEHB

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the relationship between executive functions and optic nerve head parameters (the disc area, the neuroretinal rim volume and cup-to-disc ratio) and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) in medication-free school-age children diagnosed with (ADHD).

Materials and Methods: Thirty children aged 8-12 years, who were diagnosed with ADHD, and thirty healthy children without psychiatric disorders were included in the study. Parents of all participants filled out the Sociodemographic Data Form, the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) Parent form, and the Conners Parent Rating scale. All children underwent a comprehensive eye examination. Optic nerve head parameters and pRNFL were measured using optical coherence tomography.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gülşüm YİTİK TONKAZ, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

E-posta: gulsumyitik@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7195-2293

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.02.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Yitik Tonkaz G, Önal BS, Özyurt G, Çakır A, Utlı B, Şahin B. Optic nerve head parameters, retinal nerve fiber layer and executive functions in children with attention deficit hyperactivity disorder. Nam Kem Med J. 2025;13(2):108-115

©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: The BRIEF subscale, which evaluates executive functions, showed a significant difference between children diagnosed with ADHD and the control group ($p<0.05$). In the left eye, the nasal pRNFL region thickness, the disc area and neuroretinal rim volume width were found to differ between the groups ($p<0.05$). Both optic nerve rim volume and disc area were negatively correlated with BRIEF subscales, including initiation, working memory, organization, monitoring, metacognitive index, and global executive index scores. However, no relationship was found between pRNFL thickness (nasal) in the left eye and the BRIEF subscales.

Conclusion: This novel study has shown a potential relationship between optic nerve head parameters and executive functions in children diagnosed with ADHD. Further studies using performance-based tests and neuroimaging devices (functional magnetic resonance imaging) are needed to examine the relationship of optic nerve head parameters with executive functions in ADHD.

Keywords: Optic nerve head parameters, retinal nerve fiber layer, executive functions, ADHD

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), gelişimsel olarak uygun olmayan ve psikososyal işlevi olumsuz etkileyen dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarıyla karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur¹. Çocukluk çağıının en yaygın psikiyatrik bozukluğu olan DEHB'nin dünya çapında prevalansı %1,7 ile %17,8 arasında değişmektedir ve son epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda ve ergenlerde medyan prevalansın %4 olduğunu bildirmektedir². Türkiye'de Ercan ve ark.¹ tarafından yapılan bir çalışmada DEHB'nin prevalansının %12,7 olduğu bulunmuştur. Yönetici işlevler (Yİ), dikkati yönlendirme, uygunsuz uyarıların engelleme (inhibisyon), aktif bilgileri koruma ve bilgiler arasında geçişi sağlama dahil olmak üzere düşünce ve davranışların amaçlı planlanması ve yürütülmesi için gerekli bir dizi bilişsel beceriyi kapsar³. Çalışma belleği, inhibisyon ve bilişsel esneklik, Yİ temel bileşenleridir³. Mevcut literatürde, çok sayıda çalışma DEHB'li çocuklarda Yİ değerlendirmek için farklı nöropsikolojik testler kullanmıştır⁴. Meta analizler, DEHB teşhisi konan çocuklarda inhibisyon, sürekli dikkat, çalışma belleği ve bilişsel esneklikteki eksiklikler dahil olmak üzere sürekli olarak daha zayıf Yİ becerileri bulmuştur⁴.

Retina, serebral korteks ve embriyolojik prosensefalondan kaynaklanır ve miyelinsiz aksonlar ve glia hücreleri içerir⁵. Bu faktörler nedeniyle, beyin yapısı ve işlevindeki değişikliklerin retinaya yansıtılabileceğine inanılmaktadır⁵. Optik koherens tomografi (OKT), retina dokusunun kesitsel görüntülerini sağlayan invaziv olmayan ve temassız bir görüntüleme tekniğidir⁶. OKT, glokom ve maküler bozukluklar gibi oftalmik hastalıklarda tedavi yanıtını izlemek ve değerlendirmek için kullanılabilen peripapiller retina sinir lifi tabakasının (pRNFL), ganglion hücre tabakasının (GHT) ve maküler kalınlığının ölçülmesini sağlar⁷. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk, DEHB⁸⁻¹¹ ve otizm spektrum bozukluğu (OSB)¹² gibi belirli psikiyatrik bozukluklarda pRNFL, GHT ve maküla kalınlığı incelenmiş ve farklılıklar ortaya çıkarılmıştır. Ek olarak, OKT'nin merkezi sinir sisteminde kronik akson dejenerasyonunu ve yapısal anormallikleri tespit ettiği bildirilmiştir¹³.

DEHB etiyojisine yönelik nörogörüntüleme çalışmalarında, DEHB tanısı almış olguların atipik beyin yapısına sahip olduğu görülmüştür. Bu olgularda prefrontal korteks (PFK), bazal ganglionlar, serebellum ve parietotemporal alanlarda toplam beyin hacminde azalma bildirilmiştir¹⁴. Ancak DEHB tanısı almış olguların retinal özelliklerini (pRNFL ve GHT) inceleyen çalışmaları değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, global peripapiller RNFL kalınlığında azalma ve GHT tabakasında incelmeye olduğu bulunmuştur¹⁰. Ayrıca, literatürde çocukluk ve ergenlikte (sağlıklı bireylerde) frontal ve parietal kortikal kalınlık ile Yİ arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir^{15,16}. Kortikal kalınlık ile Yİ arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, çocukluk ve yetişkinlik arasındaki bu farklılığın merkezi sinir sistemi olgunlaşmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür¹⁷. Literatür incelendiğinde, yanıt inhibisyonu, çalışma belleği ve görsel-uzaysal algı gibi Yİ fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği birçok çalışmada dorsolateral PFK ve parietal kortekste artmış aktivasyon bildirildiği görülmektedir¹⁸. RNFL kalınlığı ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi değerlendiren 1485 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, RNFL kalınlığının nöropsikolojik test puanları daha iyi olan kişilerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁹.

Bu çalışmada DEHB tanısı almış ve ilaç kullanmayan okul çağıındaki çocuklarda yürütücü işlevler ile optik sinir başı (OSB) parametreleri (disk alanı, nöroretinal rim hacmi ve çukurluk disk oranı) ve pRNFL arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Örneklem

Çalışmamıza çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran, DSM-V-TR'ye göre DEHB tanısı almış 8-12 yaş aralığındaki 30 çocuk dahil edildi. Ayrıca herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Öte yandan nöroloji, genetik, endokrinoloji, enfeksiyon veya kardiyovasküler sistemle ilgili herhangi bir akut veya kronik hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca bilinen göz hastalığı (özellikle glokom ve oküler hipertansiyon) olanlar ve ± 2 sferik refraktif kusuru dışında ilaç kullananlar da çalışma

dışı bırakıldı. Ebeveynleri çalışmaya katılmayı kabul etmeyen katılımcılar da çalışmaya dahil edilmedi. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (karar no: 2022/13-140, tarih: 05.09.2022). Çalışma öncesinde tüm katılımcıların ebeveynlerinden yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alındı.

Prosedür

Tüm katılımcıların ebeveynlerinden Sosyodemografik Veri Formu, Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri (YİDDE) Ebeveyn Formu ve Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği (CEDÖ) Kısa Formu'nu doldurmaları istendi. Çalışmaya katılan 60 çocuğun hepsinde oftalmolojik patolojileri dışlamak için ayrıntılı bir göz muayenesi yapıldı. Her katılımcıya bir otorefraktometre kullanılarak refraktif hataların ölçümü, Snellen çizelgesi ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin belirlenmesi, Goldmann aplanasyon tonometresi kullanılarak göz içi basıncı ölçümü ve yarıık lamba biyomikroskopisi ve genişletilmiş fundus muayenesi dahil ayrıntılı bir oftalmik muayene yapıldı. Daha sonra, her iki gözün invaziv olmayan OKT ölçümleri RTvue cihazı (Optovue, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Pitkänen ve ark.²⁰ tarafından yapılan çalışmaya dayanarak, her katılımcı için değerlendirmeye yalnızca sol gözün pRNFL kalınlığı (üst, alt, nazal ve temporal bölge kalınlığı) ve OSB parametreleri (disk alanı, nöroretinal kenar hacmi ve çukurluk disk oranı) dahil edildi.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form, katılımcıların ve aile üyelerinin bilgilerini (yaş, cinsiyet, doğum zamanı, doğum şekli, gelişimsel basamaklar (yürüme, konuşma, tuvalet eğitimi), aile yapısı ve yerleşim yeri) toplamak amacıyla tasarlanmış ve uygulanmıştır.

Hollingshead-Redlich Ölçeği: Hollingshead-Redlich ölçeği, ebeveyn eğitimi ve mesleğini göz önünde bulundurarak sosyo-ekonomik statüyü (SES) değerlendirir. SES'i beş seviyeye ayırır ve en yüksek başarıya sahip ebeveyn puanı belirler. Seviye 1 ve 2 yüksek SES'i, Seviye 3 orta SES'e karşılık gelir ve Seviye 4 ve 5 düşük SES'i belirtir²¹.

Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği Kısa Formu: Conners derecelendirme ölçeği, çocuk ve ergenlerde DEHB'nin özelliklerini değerlendirmek için en yaygın kullanılan davranış derecelendirme ölçeğidir ve dikkat eksikliği, hiperaktivite ve karşıt davranış için alt ölçekleri vardır. Ölçek Kaner ve ark.²² Türkçe'ye uyarlanmıştır. Ebeveynlerden, çocuklarının davranışlarını her bir madde için dörtlü Likert tipi bir ölçekte derecelendirmeleri istenmiştir. Ölçek hiçbir zaman (0), nadiren (1), sıklıkla (2) ve her zaman (3) olarak puanlanmaktadır²². Çalışmamızda, ölçekten hesaplanan DEHB indeksi Dikkat

Eksikliği ve Hiperaktivite alt ölçeklerinden yararlanılmıştır. Elde edilen yüksek puanlar DEHB semptomlarının şiddetini göstermektedir.

Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri Ebeveyn Formu: YİDDE, çocuklarda Yİ, problem çözme becerilerini ve uyum davranışlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu ölçek, çocuğu tanıyan bir kişi (ebeveyn, öğretmen) tarafından, çocuğun son 6 aydaki davranış ve tutumlarına dayanarak doldurulur. Ölçek toplam 86 maddeden oluşmaktadır ve kişinin Yİ ilgili 8 alt ölçek ve 3 endeks puanı hesaplanabilir. Elde edilen yüksek puanlar zayıf yönetici becerilerini göstermektedir. Ölçeğin Türkçe standardizasyonu 2011 yılında Batan ve ark.²³ tarafından yapılmıştır.

YİDDE Alt Ölçeklerinin tanımı şu şekildedir²³:

Ketleme: Dürtüleri düzenleme ve uygun anlarda kişinin davranışını durdurma kapasitesi.

Değiştirme: Farklı durumlar, görevler, bakış açıları veya bir sorunun yönleri arasında esnek bir şekilde geçiş yapma yeteneği.

Duygusal Kontrol: Duygusal tepkileri yönetme ve düzenleme becerisi.

Başlama: Görevleri veya aktiviteleri bağımsız olarak başlatma ve fikir üretme yeteneği.

İşleyen Bellek: Görevleri tamamlamak veya uygun şekilde yanıt vermek için bilgileri akılda tutma ve işleme kapasitesi.

Planlama/Düzenleme: Gelecekteki olayları tahmin etme, hedefler koyma, önceden yapılandırılmış adımlar oluşturma, görevleri sistematik bir şekilde yürütme ve temel fikirleri etkili bir şekilde iletme yeteneği.

Eşyaları Düzenleme: Hem mevcut hem de gelecekteki durumsal gereklilikleri göz önünde bulundurarak görevle ilgili talepleri yönetme yeteneği.

İzleme: Çalışmayı denetleme, performansı değerlendirme ve hem kendi hem de başkalarının çabalarını izleme kapasitesi.

Davranış Düzenleme İndeksi (DDİ): Ketleme, değiştirme ve duygusal kontrol alt ölçeklerinden türetilen bir bileşik puan.

Üstbilis İndeksi (UBİ): Başlama, işleyen bellek, planlama/düzenleme, eşyaları düzenleme ve izleme alt ölçeklerini kapsayan toplam puan

Global Yönetici Birleşik İndeksi: DDİ ve UBİ puanlarının toplamı olarak hesaplanır.

OKT Ölçümü ve Cihaz Özellikleri: Ölçümler, dokulara gönderilen ve farklı dokulardan yansıyan yaklaşık 840 nm dalga boyundaki kızılötesi ışığın yansımaları, gecikme süresini ve yoğunluğunu

ölçerek mikron seviyesinde dokuların tomografik kesitlerini sağlayan invaziv olmayan bir teknik kullanan RTvue cihazı (Optovue, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Her katılımcının oftalmolojik patolojileri dışlamak için ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Ölçüm sırasında düşük kaliteli taramalar reddedildi. Tüm görüntü kaliteleri sinyal gücü indeksi (SGİ) kullanılarak kontrol edildi. Çalışmaya yalnızca SGİ >50 olan taramalar dahil edildi. RNFL kalınlık ölçümleri için 3 boyutlu (3B) bir disk ve 4 mm çapında OSB haritası kullanıldı. pRNFL kalınlık ölçümleri, peripapiller RNFL kalınlık haritası oluşturmak için optik disk üzerine manuel olarak yerleştirilen 13 dairesel B taraması boyunca elde edildi. pRNFL kalınlık ölçümü, 3,45 mm çapında bir daire içinde iç sınırlayıcı membran ile iç plexiform tabakanın dış kenarı arasındaki mesafe farkı olarak hesaplandı. OSB taraması 3B bir görünüm sağlar ve OSB şekil analizi için sabit 3,7 mm uzunluğunda 12 radyal B taraması kullanılarak oluşturulur. Her tarama serisinde, ortalama pRNFL kalınlığı, kadran pRNFL kalınlığı (üst, alt, temporal ve nazal) ve optik disk hacmi ve çukurluk-disk alanları, çukurluk-disk oranı ile analiz edildi. Veriler, ırk, yaş ve cinsiyet hakkındaki bilgilerle kaydedildi. Cihazın kayıtlı normatif veritabanı çıktıları, aynı yaştaki bireyler arasında renk kodlu normal dağılım yüzdelelerini gösterir. Normal ölçümlerin alt %1'i kırmızı, alt %5'i sarı, üst %5'i beyaz ve kalan %90'ı yeşil ile gösterilir. Sonuçlar bu bilgilere dayanarak analiz edildi⁶.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Verilerin normal dağılım koşullarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız üç veya daha fazla grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için normal dağılım koşulu sağlandığında ANOVA testi; aksi takdirde Kolmogorov-Smirnov analizi kullanıldı. Post-hoc test istatistiklerinden Bonferroni testi, iki gruptan fazla olan gruplar arasındaki anlamlı farklılıkların kaynağını belirlemek için kullanıldı. Spearman's rank correlation coefficient testi, iki gruptaki sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için kullanıldı. Ki-kare testi, bağımsız gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin oranlarındaki farklılıkları analiz etmek için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 8-12 yaş aralığında toplam 60 çocuk katıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, eğitim yılı ve sosyo-ekonomik durum açısından karşılaştırılabilir düzeydeydi ($p > 0,05$) (Tablo 1). DEHB tanısı almış çocuklar ile kontrol grubu arasında Yİ değerlendiren YİDDE alt ölçeğinde anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 2). Gruplar arası pRNFL ve OSB parametreleri incelendiğinde sol

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, RNFL kalınlıkları ve OSB parametreleri

	DEHB çocuklar (ortalama $\pm$ SS)	Kontroller (ortalama $\pm$ SS)	p-değeri
Yaş (yıl)	9,63 $\pm$ 1,93	9,23 $\pm$ 1,35	0,68*
Cinsiyet (erkek/kız)	22/8	16/14	0,108
Eğitim (yıl)	4,37 $\pm$ 1,75	4,85 $\pm$ 2,71	0,887*
Hollingshead-Redich ölçeği (ortalama $\pm$ SS)	3,47 $\pm$ 1,22	3,76 $\pm$ 1,1	0,197*
CEDÖ			
Dikkatsizlik	9,8 $\pm$ 2,7	1,4 $\pm$ 1,3	<0,001*
Hiperaktivite	10,3 $\pm$ 7,22	1,16 $\pm$ 1,2	<0,001*
DEHB indeksi	14,7 $\pm$ 3,13	3,06 $\pm$ 1,8	<0,001*
pRNFL			
pRNFL superior (μ m) S	121,32 $\pm$ 9,90	125,41 $\pm$ 17,29	0,285*
pRNFL inferior (μ m) S	122,93 $\pm$ 11,52	125,67 $\pm$ 13,41	0,424**
pRNFL temporal (μ m) S	75,25 $\pm$ 8,92	77,9 $\pm$ 11,03	0,427**
pRNFL nazal (μ m) S	71,82 $\pm$ 6,41	75,59 $\pm$ 7,07	0,043*
Optik sinir başı parametreleri			
Optik disk alanı(mm ²) S	2,04 $\pm$ 0,50	2,27 $\pm$ 0,36	0,048*
Optik neuroretinal rim hacmi (mm ³) S	1,51 $\pm$ 0,31	1,84 $\pm$ 0,39	0,001**
Optik çukurluk- disk oranı S	0,24 $\pm$ 0,16	0,19 $\pm$ 0,11	0,245**

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, P: anlamlılık olasılığı, $p < 0,05$; μ m: Tablodaki veriler birimi, pRNFL: Peripapiller retina sinir lif katmanı, S: Sol göz, SS: Standart sapma, CEDÖ: Conners ebeveyn derecelendirme ölçeği, *Kruskal-Wallis, **ANOVA, OSB: Optik sinir başı

gözde pRNFL burun bölgesi kalınlığında ($p=0,043$), optik sinir başına ait disk alanında ($p=0,048$) ve nöroretinal rim hacminde ($p=0,01$) fark gözlemlendi (Tablo 1). Hem optik nöroretinal rim hacmi hem de disk alanı, başlatma, işleyen bellek, planlama/düzenleme, eşyaları düzenleme, izleme, üstbilgi indeks ve global yönetici birleşik indeks puanları dahil olmak üzere YİDDE ölçeğinin alt puanlarıyla negatif korelasyon gösterdi (Tablo 3). Ancak, sol gözdeki pRNFL kalınlığı (nazal) ile YİDDE alt ölçekleri arasında bir ilişki bulunamadı. Ek olarak, CEDÖ ölçeğinden hesaplanan DEHB indeks puanı hem optik nöroretinal rim hacmi hem de optik disk alanı ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Son yıllarda psikiyatrik bozukluklarda OKT kullanılarak RNFL ve optik sinir parametrelerini inceleyen çalışmalar artmaya başlamıştır. Çalışmada, DEHB tanısı konulan çocuklarda pRNFL burun bölgesi kalınlığı, optik disk alanı ve nöroretinal rim hacminde kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıklar görülmüştür. Ek olarak, optik disk alanı ve nöroretinal rim hacminin DEHB grubunda YİDDE alt ölçekleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmada, DEHB tanılı grupta hem optik disk alanının hem de nöroretinal rim hacminin daha ince olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Ayrıca, sol göz optik sinir başının bu parametrelerinin başlatma, işleyen bellek, planlama/düzenleme, eşyaları düzenleme, izleme, üstbilgi indeksi ve global yönetici birleşik puanları gibi Yİ ve ayrıca DEHB indeks puanıyla ilişkili olduğu bulundu. Başka bir deyişle, daha büyük optik disk alanı ve nöroretinal kenar hacmi olan DEHB tanısı konan çocukların daha güçlü Yİ becerileri ve daha az şiddetli DEHB semptomları sergilediği bulunmuştur.

Literatürde oküler bulgular ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar tartışmalı sonuçlar bildirmiştir. Pitkänen ve ark.²⁰ bir kohort çalışmada, daha büyük optik disk alanına sahip bireylerin daha yüksek bir eğitim seviyesine sahip olduğunu, Humphrey 24-2 perimetrik testini (HFA) daha kısa sürede tamamladığını, ancak not ortalaması (NO) testinde daha kötü performans gösterdiğini bulmuştur. Aynı çalışmada, daha büyük nöroretinal hacmin daha yüksek NO, daha kısa HFA tamamlama süresi ve eşleştirilmiş ilişkili öğrenme testinde daha az hata ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir²⁰. Benzer şekilde, Pekin Göz Çalışması'nda, nüfusun ortalama yaşı $56,2\pm 10,6$ yıl olup, optik disk başı boyutunun eğitim düzeyi ve perimetrik test süresi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Yazar, eğitim düzeyinin artan disk boyutu ve daha kısa perimetrik test süresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirtmiştir²⁴. Başka bir çalışma, kadınlarda daha büyük optik çukurluk-disk oranının bağımsız olarak daha zayıf bilişsel yeteneklerle ilişkili olduğunu bulmuştur²⁵. Çalışmamızda elde edilen veriler Pitkänen ve ark.²⁰ ve Jonas ve ark.²⁴ bulgularıyla tutarlıdır. Bu yorum hem optik disk boyutundaki hem de nöroretinal kenar hacmindeki artışın, DEHB tanısı almış çocuklarda daha güçlü Yİ becerileri ve daha az semptom ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki mevcut çalışmalar öncelikli olarak yetişkin popülasyonlarda yürütüldüğünden, DEHB'li çocuklarda Yİ becerilerini çeşitli metodolojiler kullanarak değerlendiren daha büyük örneklem büyüklüklerine sahip daha fazla OKT çalışmasına ihtiyaç vardır.

DEHB, üst düzey bilişsel ve davranışsal işlevlerdeki bozuklukların yanı sıra somatomotor ve görsel ağlardaki işlev bozukluklarıyla bağlantılıdır. Dopamin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterler sadece retina fonksiyonunda değil, aynı zamanda talamus ve görsel korteks gibi oküler sonrası yapılarda

Tablo 2. DEHB'li çocukların ve kontrollerin kısa ölçekli puanlarının karşılaştırılması

	DEHB'li çocuklar (ortalama $\pm$ SS)	Kontroller (ortalama $\pm$ SS)	p-değeri
YİDDE			
Ketleme	24,40 $\pm$ 14,15	16,43 $\pm$ 7,6	0,009*
Değiştirme	15,6 $\pm$ 4,17	13,6 $\pm$ 1,74	0,005*
Duygusal kontrol	21,52 $\pm$ 5,08	16,35 $\pm$ 4,23	<0,001*
Başlama	15,83 $\pm$ 3,04	11,85 $\pm$ 3,30	<0,001*
İşleyen bellek	24,35 $\pm$ 3,40	17,08 $\pm$ 4,68	<0,001*
Planlama/düzenleme	33,09 $\pm$ 7,53	21,69 $\pm$ 6,57	<0,001*
Eşyaları düzenleme	16,39 $\pm$ 4,35	11,73 $\pm$ 3,36	<0,001*
İzleme	18,35 $\pm$ 3,71	12,23 $\pm$ 3,69	<0,001*
Davranış düzenleme indeksi	73,26 $\pm$ 14,76	52,12 $\pm$ 11,38	<0,001*
Üstbilgi indeksi	91,61 $\pm$ 15,30	62,85 $\pm$ 16,90	<0,001*
Global yönetici birleşikindeksi	164,87 $\pm$ 27,19	114,96 $\pm$ 26,91	<0,001*

p: Anlamlılık olasılığı, $p<0,05$, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, YİDDE: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri, SS: Standart sapma, *Bağımsız örnek t testi

Tablo 3. OSB, pRNFL (nazal) ve YİDDE ölçek özellikleri arasındaki korelasyon

	S optik nöroretinal rim hacmi	S optik disk alanı	S optik pRNFL (µm) L
YİDDE			
Ketleme	p=0,588 r=-0,075	p=0,010 r=-0,344*	p=0,041 r=-0,276
Değiştirme	p=0,072 r=-0,271	p=0,028 r=-0,328*	p=0,827 r=-0,034
Duygusal kontrol	p=0,242 r=-0,178	p=0,133 r=-0,228	p= 0,371 r=-0,137
Başlama	p=0,003 r=-0,436**	p<0,001 r=-0,543**	p= 0,327 r=-0,149
İşleyen bellek	p=0,005 r=-0,415**	p=0,005 r=-0,408**	p=0,129 r=-0,230
Planlama/düzenleme	p=0,01 r=-0,378*	p=0,013 r=-0,366*	p=0,264 r=-0,170
Eşyaları düzenleme	p<0,001 r=-0,478**	p<0,001 r=-0,500**	p=0,125 r=-0,232
İzleme	p=0,02 r=-0,442**	p=0,003 r=-0,443**	p=0,094 r=-0,253
Davranış düzenleme İndeksi	p=0,24 r=-0,336	p=0,016 r=-0,358*	p=0,122 r=-0,234
Üstbiliş indeksi	p=0,003 r=-0,435**	p=0,002 r=-0,445**	p=0,165 r=-0,211
Global Yönetici Birleşik indeksi	p=0,005 r=-0,409**	p=0,004 r=-0,425**	p=0,128 r=-0,230
CEDÖ			
Dikkatsizlik	p=0,003 r=-0,428**	p=0,016 r=-0,350*	p=0,297 r=-0,157
Hiperaktivite	p=0,011 r=-0,370*	p=0,102 r=-0,241	p=0,576 r=-0,085
DEHB indeksi	p=0,001 r=-0,459**	p=0,009 r=-0,376**	p=0,220 r=-0,184
DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, CEDÖ: Connors Ebeveyn Derecelendirme ölçeği, pRNFL: Peripapiller retina sinir fiber katmanı, S: Sol göz, SS: Standart sapma, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, p: Anlamlılık olasılığı, p<0,05, YİDDE: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri			

da önemli bir rol oynar²⁶. Araştırmalar, DEHB'nin dopaminerjik sinyallemedeki bozulmaların yanı sıra PFK ve striatumdaki azalmış GABA seviyeleri ve artan glutamat seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir²⁷. Dopaminin retina fonksiyonunu birçok şekilde desteklediği bilinirken, glutamat, fazla mevcut olduğunda, retina ganglion hücrelerine zarar veren bir nörotoksin görevi görür. Özellikle, çalışmalar parkinson hastalığında RNFL kalınlığında önemli bir azalma bulmuştur, burada dopamin seviyeleri azalmıştır²⁸. Benzer şekilde, huzursuz bacak sendromu olan yetişkinlerde retina tabakası incilmesi gözlenmiştir, bu durum DEHB ile sıklıkla komorbid ve örtüşen patofizyolojik mekanizmaları parkinson hastalığı ile paylaşmaktadır²⁶. Bazı çalışmalar PRNFL kalınlığının DEHB tanısı alan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark göstermediğini gösterirken^{8,29,30} diğerleri DEHB olan bireylerde PRNFL burun çeyreği kalınlığında inceltme gözlemlenmiştir^{9,31}. OSB üzerine yapılan bir çalışmada, yazar OSB tanısı konan çocuklarda PRNFL inceltme arasındaki farklılıkları atipik beyin gelişiminin bir göstergesi olarak yorumlamıştır¹². Çalışmamızda Hergüner ve ark.⁹ ve Kaymak ve ark.³¹, DEHB tanısı alan çocuklarda PRNFL'nin burun çeyreği kalınlığında önemli bir azalma gözlenmiştir (p<0,05). Bununla birlikte, bu fark ve DEHB endeks skoru arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. PRNFL ve OSB bulguları birlikte değerlendirilirken, optik sinir kafası yapısındaki bu fark, aksonal hacimdeki varyasyonlara, dopaminerjik fonksiyondaki eksikliklere veya DEHB olan çocuklar arasında glial hücrelerde yapısal anormalliklere bağlanabilir. Bununla birlikte, bu değişikliklerin altta yatan mekanizmalarını daha iyi açıklamak için, nörogörüntüleme

tekniklerini ve dopamin fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal belirteçleri içeren daha büyük örneklem boyutlarına sahip daha fazla çalışma garanti edilmektedir.

Son yıllarda, yetişkin örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar PRNFL kalınlığı ve bilişsel işlev arasında bir ilişki bulmuştur^{19,32}. Ek olarak, bu çalışmalardan biri maküler ganglion GHT kalınlığının bilişsel fonksiyonlarla PRNFL kalınlığından daha güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu vurgulamıştır³². Sağlıklı popülasyonda gözlenen bu ilişki, parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda da değerlendirilmiştir^{33,34}. PRNFL alt kadran kalınlığında inceltme, parkinson hastalarında bilişsel bozulma ile spesifik olarak ilişkilidir³³. Multipl skleroz hastalarında, hem PRNFL hem de ganglion hücre iç pleksiform tabakasındaki değişiklikler, nörodejenerasyona bir bağlantı olduğunu düşündüren bilişsel bozukluk ile ilişkili olabilir³⁴. Başka bir çalışma, DEHB tanısı alan yetişkinlerde, çalışmamız gibi, İleri Bilişsel Beceriler olarak da bilinen yürütücü işlev becerileri ile PRNFL arasındaki ilişkiyi araştırmıştır ve PRNFL ve yürütücü işlevler arasında bir ilişki bulamamıştır³¹. PRNFL ve literatürdeki bilişsel işlev arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çeşitli sonuçlar, çalışmalarda kullanılan ölçeklerdeki farklılıklardan, yaş gruplarındaki değişkenlikten ve nörodejeneratif hastalıkların ve nörogelişimsel bozuklukların etiolojisindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. PRNFL ve bilişsel işlev arasındaki ilişkiyi araştırmak için, nörogelişimsel bozukluklar içinde benzer bir yaş grubunda daha büyük örneklerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Biri küçük örneklem büyüklüğü, diğeri de çalışmamızdaki Yİ değerlendirmek için kullanılan ölçeğin ebeveyn geri bildirimlerine dayanmasıdır. Performans tabanlı testler ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi nörogörüntüleme cihazları kullanılarak büyük numunelerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız DEHB tanısı alan okul çağındaki çocuklarda Yİ ve OKT parametrelerinin ilk araştırması olarak önemlidir. Çalışmamızda DEHB olan okul çağındaki, optik sinir kafa parametreleri, özellikle optik disk alanı ve nöroretinal rim hacmi daha dar ve zayıf yürütücü işlev becerileri ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan, PRNFL'nin DEHB olan çocuklarda sadece burun çeyreğinde daha ince olduğu bulunmuştur ve yürütme işlevi becerileri ile bir ilişki bulunmamıştır. Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'nin etiopatogenezinde, PRNFL yerine optik disk alanı ve nöroretinal rim hacmi gibi optik sinir parametrelerindeki değişiklikler atipik beyin gelişiminin göstergelerini önerebilir. Bu nedenle, çalışmamızın klinisyenlere farklı bir perspektif sağlayacağını ve bu konuda bir rehber olarak hizmet edeceğini umuyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (karar no: 2022/13-140, tarih: 05.09.2022).

Hasta Onayı: Çalışma öncesinde tüm katılımcıların ebeveynlerinden yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alındı.

Teşekkür

Tüm çocuklara ve ailelerine çalışmada işbirliği yaptıkları için teşekkür ederiz.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Y.T., B.S.Ö., G.Ö., B.U., B.Ş., Dizayn: G.Y.T., B.S.Ö., G.Ö., B.Ş., Veri Toplama veya İşleme: G.Y.T., B.U., B.Ş., Analiz veya Yorumlama: G.Y.T., B.S.Ö., G.Ö., A.Ç., B.U., B.Ş. Literatür Arama: G.Y.T., B.S.Ö., G.Ö., AB.U., B.Ş., Yazan: G.Y.T., B.S.Ö., B.Ş.

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

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

KAYNAKLAR

1. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özasan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2015;50:1145-52.
2. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. Dialogues Clin Neurosci. 2009;11:7-20.
3. Diamond A. Executive functions. Annu Rev Psychol. 2013;64:135-68.
4. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Biol Psychiatry. 2005;57:1336-46.
5. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. Nat Rev Neurol. 2013;9:44-53.
6. Iverson SM, Sehi M. The comparison of manual vs automated disc margin delineation using spectral-domain optical coherence tomography. Eye. 2013;27:1180-7.
7. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. Curr Opin Neurol. 2010;23:16-23.
8. Işık Ü, Kaygısız M. Assessment of intraocular pressure, macular thickness, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer thicknesses: ocular parameters and optical coherence tomography findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Braz J Psychiatry. 2020;42:309-13.
9. Hergüner A, Alpıdan İ, Yar A, Erdoğan E, Metin Ö, Sakarya Y, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with ADHD. J Atten Disord. 2018;22:619-26.
10. Li SL, Kam KW, Chee ASH, Zhang XJ, Chen LJ, Yip WWK, et al. The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and retinal nerve fiber/ganglion cell layer thickness measured by optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis. Int Ophthalmol. 2021;41:3211-21.
11. Tonkay GY, Özyurt G, Çakır A, Turan B, Utlu B, Özbay AD. Evaluation of retinal nerve fiber layer, ganglion cell thickness, and macular thickness in children with comorbid specific learning disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2024;61:128-36.
12. Bozkurt A, Say GN, Şahin B, Usta MB, Kalyoncu M, Koçak N, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in children with autism spectrum disorders. Research in Autism Spectrum Disorders. 2022;98:102050.
13. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. Neurotherapeutics. 2011;8:117-32.
14. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry. 2007;61:1361-9.
15. Tamnes CK, Østby Y, Walhovd KB, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Fjell AM. Neuroanatomical correlates of executive functions in children and adolescents: a magnetic resonance imaging study of cortical thickness. Neuropsychologia. 2010;48:2496-508.
16. Burzynska AZ, Nagel IE, Preuschhof C, Gluth S, Bäckman L, Li SC, et al. Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. Hum Brain Mapp. 2012;33:1607-20.
17. Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. Curr Top Behav Neurosci. 2012;9:49-66.
18. Mostofsky SH, Simmonds DJ. Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. J Cogn Neurosci. 2008;20:751-61.
19. van Koolwijk LM, Despriet DD, Van Duijn CM, Oostra BA, van Swieten JC, de Koning I, et al. Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:4576-80.
20. Pitkänen J, Veijola J, Barnett J, Liinamaa J, Saarela V. Optic Nerve Parameters and Cognitive Function in the Northern Finland Birth Cohort Eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2022;29:189-97.
21. Hollingshead, AB. Four factor index of social status. Yale University, Department of Sociology. 1975.

22. Kaner S, Büyüköztürk S, İşeri E. Conners' Parent rating scale-revised short: turkish standardization study. *Noro-Psikiyatri Arsivi*. 2013;50:100-9.
23. Batan SN, Öktem-Tanör Ö, Kalem E. Reliability and validity studies of Behavioral Rating Inventory Of Executive Function (BRIEF) in a Turkish normative sample. *Elementary Education Online*. 2011;10:728-40.
24. Jonas JB, Wang YX, Li JJ, Xu L. Optic nerve head size and cognitive function. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:83-4.
25. Kravets S, Rupnow RA, Sethi A, Espeland MA, Pasquale LR, Rapp SR, et al. Association between cognitive function and large optic nerve cupping, accounting for cup-disc-ratio genetic risk score. *Plos one*. 2022;17:258564.
26. Tünel M, Keşkek NŞ. Retinal scan with optical coherence tomography in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Turk Psikiyatri Derg*. 2021;32:176-82.
27. Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:750-3.
28. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004;44:2793-7.
29. Bodur Ş, Kara H, Açikel B, Yaşar E. Evaluation of the ganglion cell layer thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Turkish J Clinical Psychiatry*. 2018;21:222-30.
30. Ayyildiz T, Ayyildiz D. Retinal nerve fiber layer, macular thickness and anterior segment measurements in attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019;29:760-4.
31. Kaymak D, Gündoğmuş İ, Dalkıran M, Küçükevcilioğlu M, Uzun Ö. Retinal nerve fiber layer thickness and its relationship with executive functions in adult attention deficit hyperactivity disorder patients. *Psychiatry Investig*. 2021;18:1171-9.
32. Ward DD, Mauschitz MM, Bönniger MM, Merten N, Finger RP, Breteler MMB. Association of retinal layer measurements and adult cognitive function: a population-based study. *Neurology*. 2020;95:1144-52.
33. Chang Z, Xie F, Li H, Yuan F, Zeng L, Shi L, et al. Retinal nerve fiber layer thickness and associations with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:832768.
34. Dreyer-Alster S, Gal A, Achiron A. Achiron, Optical coherence tomography is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 2022;42:14-21.



Opere Pankreas Kanserinde Adjuvan Kemoradyoterapinin Sağkalım Etkisi

Survival Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy in Resected Pancreatic Cancer

İD Eyyüp ÇAVDAR¹, İD Kubilay KARABOYUN², İD Yakup İRİAĞAÇ³, İD Abdullah SAKİN⁴, İD Yüksel BEYAZ⁵, İD Okan AVCİ⁶

¹Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

³Balıkesir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

⁴Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

⁶Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Amaç: Pankreas kanseri (PK), rezeke edilebilir evrelerde 5 yıllık sağkalım oranı %50'den az olan en agresif kanserlerden biridir. Bu çalışmanın amacı rezeke edilmiş PK'de adjuvan kemoradyoterapinin (CRT) sağkalım etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Opere edilmiş PK'li ve adjuvan kemoterapi alan 156 hastayı retrospektif olarak analiz ettik. Sağkalım oranıyla ilişkili faktörleri belirlemek için Cox regresyon ve Kaplan-Meier analizleri kullanıldı. Alt grup analizleri klinik özelliklere göre yapıldı.

Bulgular: Lenf nodu metastazı olan hasta sayısı, CRT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,007$). CRT'nin hem hastalıksız sağkalım (DFS) hem de genel sağkalım üzerinde bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$). DFS'nin alt grup analizi, adjuvan CRT'nin düşük Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu performans skorları ($p=0,043$) veya düşük T-evresi ($p=0,024$) veya düşük De-ritis oranı ($p=0,030$) olan hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi. Alt grup analizi, adjuvan CRT'nin genel sağkalım faydasının non-diabetes mellitus ($p=0,040$) veya düşük serum karbohidrat antijeni 19-9 seviyeleri ($p=0,047$) veya düşük hemoglobin değerleri ($p=0,046$) olan hastalarda daha anlamlı olduğunu gösterdi.

Sonuç: Çalışmamız, ameliyat edilen PK hastalarında adjuvan kemoterapiye CRT eklemenin sağkalım faydalarının sınırlı olduğunu gösterdi. CRT alacak hastalar klinikopatolojik özelliklerine göre dikkatlice seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, adjuvan tedavi, kemoradyoterapi, radyoterapi, sağkalım

ABSTRACT

Aim: Pancreatic cancer (PC) is one of the most aggressive cancers, with a 5-year survival rate of less than 50% in resectable stages. The aim of this study was to determine the survival effect of adjuvant chemoradiotherapy (CRT) in resected PC.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 156 patients with resected PC, who received adjuvant chemotherapy with/without CRT. The Cox regression and Kaplan-Meier analyses were used to determine the factors related to survival rate. Subgroup analyses were performed according to clinical characteristics.

Results: The number of patients with lymph node metastases was statistically significantly higher in patients receiving CRT ($p=0.007$). No effect of CRT on both disease-free survival (DFS) and overall survival was detected ($p>0.05$). Subgroup analysis of DFS showed that adjuvant CRT was associated with poor prognosis in patients with in patients with in patients with low Eastern Collaborative Oncology Group performance scores

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Eyyüp ÇAVDAR, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: eyyupcavdar@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5885-3047

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Çavdar E, Karaboyun K, İriağaç Y, Sakin A, Beyaz Y, Avcı O. Survival impact of adjuvant chemoradiotherapy in resected pancreatic cancer. Nam Kem Med J. 2025;13(2):116-124

©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.



($p=0.043$), low T-stage ($p=0.024$), or low De-Ritis ratio ($p=0.030$). Subgroup analysis indicated that the overall survival benefit of adjuvant CRT was more significant in patients without diabetes mellitus ($p=0.040$), low serum carbohydrate antigen 19-9 levels ($p=0.047$), or low hemoglobin values ($p=0.046$).

Conclusion: Our study has shown that the survival benefits of adding CRT to adjuvant chemotherapy in operated PC patients are limited. Patients who will receive CRT must be carefully selected according to their clinicopathological characteristics.

Keywords: Pancreatic cancer, adjuvant therapy, chemoradiotherapy, radiotherapy, survival

GİRİŞ

Pankreas kanseri (PK), dünyada en sık görülen on ikinci kanser türü olup kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. PK ölümcül bir hastalık seyri gösterir ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine rağmen önümüzdeki on yıllarda kanser kaynaklı ölümlerin ikinci en yaygın nedeni olması beklenmektedir^{1,2}. Genel sağkalım (GS) %2,6 olmasına rağmen kanser kaynaklı ölümlerin %4,7'sinden sorumludur ve ileri evrede beklenen 5 yıllık GS %3'tür³. Ameliyat edilebilir evrede, yani potansiyel olarak tedavi edilebilir evrede, planlanan tüm tedaviler alınmış olsa bile 5 yıllık sağkalım oranı %50'nin altındadır².

Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi (RT) (kemoterapi ile/kemoterapisiz), PK'nin erken veya lokal olarak ileri evrelerinde önemli tedavi seçenekleridir. Lokalize hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin faydası nettir ve bu ortamda kılavuzlar konusunda herhangi bir tartışma yoktur⁴⁻⁶. Kemoterapi için güçlü önerilerin aksine, RT önemi belirsizdir. Literatürdeki çalışmalar ve kılavuzlar ışığında, RT ya kemoterapinin yanında zayıf bir öneri olarak dahil edilmiştir ya da önerilmemektedir^{4,7,8}. Ayrıca, hastalar için RT bir sağkalım faydası sağladığı ve sağkalım için kötü bir prognoz olduğuna dair veriler belirsizdir.

Bu çalışmada, adjuvan kemoterapi alan opere edilmiş PK hastalarında kapsamlı bir prognostik faktör analizi yaparak adjuvan kemoradyoterapinin (CRT) sağkalım üzerindeki etkisini araştırdık. Bu şekilde, adjuvan RT faydalanabilecek hasta popülasyonlarını belirlemeyi ve klinik uygulamada kanser tedavi uzmanlarına rehberlik edecek en uygun prognostik faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREK VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma çok merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlandı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2022.159.09.06, tarih: 27.09.2022). Veriler katılımcı tıbbi onkoloji kliniklerinden toplandı. Mart 2016 ile Haziran 2022 arasında ayaktan kemoterapi alan, >18 yaşında, PK nedeniyle ameliyat edilen ve adjuvan kemoterapi alan hastalar çalışmaya

dahil edildi. Metastatik hastalığı olan, eş zamanlı veya daha önce malignitesi olan, pozitif marjları olan, neoadjuvan tedavi almış veya planlanan adjuvan kemoterapiyi tamamlamayan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. RT gören tüm hastalara CRT (kapesitabin/5-florourasil ile) tedavisi uygulandı. Dahil edilen merkezlerde RT protokolü olarak hastalar genellikle kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 7-21 gün içinde yaklaşık 5,5 hafta boyunca haftada 5 gün (28 fraksiyon) RT (3 boyutlu konformal RT i veya yoğunluk modülasyonlu RT) alırlar. RT sırasında hastalar haftada 5 gün günde iki kez kapesitabin veya RT tamamlanana kadar 5,5 hafta boyunca sürekli olarak 5-florourasil alırlar.

Verilerin Toplanması

Çalışmaya onkoloji deneyimi olan üç merkez dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinikopatolojik verileri ve ilk kemoterapiden önce ölçülen serum laboratuvar parametreleri belgelendi. Prognostik beslenme indeksi (PNI), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve De Ritis (aspartat transaminaz-alanin transaminaz oranı) ölçüldü ve laboratuvar verilerinden kaydedildi. Globulin için hesaplama formülü toplam protein-serum albüminiydi ve PNI için $10 \times \text{serum albümini (g/dL)} + 0,005 \times \text{lenfosit sayısı (her mm}^3 \text{ için) idi}$.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS İstatistik yazılımı 24 (SPSS Inc., Chicago, Ill) kullanılarak gerçekleştirildi. ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan, laboratuvar parametreleri ve endeksleri için optimum kesme değerleri olarak kullanıldı, ancak optimum kesme belirlenemedi. Bu nedenle, medyan değerleri kesme değerleri olarak kabul edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanıldı. Bu kesme değerleri iki grubu "düşük" ve "yüksek" olarak ayırt etmek için kullanıldı. İlk olarak, GS ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri Cox Orantılı Tehlikeler Modeli ile gerçekleştirildi. İkinci olarak, CRT'li ve CRT'siz iki ayrı grup oluşturuldu ve olası prognostik faktörler tek değişkenli Cox analizi kullanılarak alt grup analizi ile araştırıldı. Tehlike oranı (TO), karşılık gelen [%95 güven aralığı (GA)] bildirildi. Üçüncüsü, alt grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler Kaplan Meier ve Log-Rank testleri ile karşılaştırıldı. GS, randomizasyondan tüm nedenlere

bağlı ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım (DFS), hangisi önce gelirse nüks veya tüm nedenlere bağlı ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Toplam 1128 hasta incelendi. Sekiz yüz kırk dokuz hastanın metastatik evrede olduğu ve 123 hastanın ilk tedaviden önce laboratuvar verisi olmadığı bulundu. Bu hastalar hariç tutuldu ve çalışma 156 hasta ile tamamlandı. Medyan yaş 62 yıldır (aralığı: 35-82 yıl). Hastaların 100'ü (%64,1) erkekti. Tüm çalışma hastalarından 114'ünde (%73,1) hastalık nüksetti ve 104'ü (%66,7) kanserle ilişkili nedenlerden öldü. Tüm çalışmalar arasında medyan takip süresi 73,0 ay (aralığı: 63,7-82,3) idi. Medyan DFS tüm hastalarda 20,6 ay (%95 GA: 16,6-24,6), adjuvan CRT alanlarda 17 ay (%95 GA: 13,2-20,9) ve CRT almayanlarda 23,3 ay (%95 GA: 18,9-27,7) idi. Medyan GS tüm hastalarda 80 ay (%95 GA: 70,5-89,5), CRT alanlarda 101,3 ay (%95 GA: 56,4-146,2) ve CRT almayanlarda 77,5 ay (%95 GA: 65,3-89,7) idi.

CRT alan ve RT almayan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri benzerdi. Lenf nodu metastazı olan hasta sayısı sadece CRT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,007$). Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar verileri, CRT gruplarına göre karşılaştırıldığında Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sağkalım Analizi

Sağkalım analizinde karsinoembriyonik antijen için 2,92, karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) için 39,94, hemogloblin için 12,1, total bilirubin için 0,75, NLR için 2,63, PLR için 155,12, De-Ritis için 1,09 ve PNI için 48,9 medyan değerleri eşik değer olarak kabul edildi. Cox regresyon analizinde düşük vücut kitle indeksi ($TO=1,50$, %95 GA: 1,0-2,23, $p=0,047$), yüksek T-evresi ($TO=1,55$, %95 GA: 1,06-2,27, $p=0,026$), lenf nodu metastazı ($TO=1,67$, %95 GA: 1,13-2,47, $p=0,010$) ve yüksek De-ritis ($TO=1,50$, %95 GA: 1,03-2,17, $p=0,032$) düşük DFS ile ilişkiliydi. Diyabetes mellitus (DM) ($TO=2,24$, %95 GA: 1,22-4,12, $p=0,009$), pankreas başı dışında tümör lokalizasyonu ($TO=1,91$, %95 GA: 1,08-3,37, $p=0,026$) ve yüksek CA 19-9 düzeyinin ($TO=1,99$, %95 GA: 1,09-3,64, $p=0,025$) GS için kötü prognozlu olduğu bulundu. Adjuvan CRT'nin hem DFS hem de GS için sağkalım etkisi yoktu (sırasıyla $p=0,490$, $p=0,090$) (Tablo 2). Oluşturulan çok değişkenli modellerde, DFS için lenf nodu durumu ($TO=1,67$, %95 GA: 1,13-2,47, $p=0,010$) ve GS için DM ($TO=3,06$, %95 GA: 1,61-5,81, $p=0,001$) ve tümör

lokalizasyonunun ($TO=2,37$, %95 GA: 1,31-4,30, $p=0,004$) bağımsız prognostik faktörler olduğu bulundu.

Adjuvan CRT Sağkalımla İlişkisi, Alt Grup Analizi

CRT'den fayda görebilecek veya zarar görebilecek grupları belirlemek için alt grup analizleri yapıldı. Adjuvan CRT'nin DFS'ye pozitif katkıda bulunduğu bir alt grup bulunamadı. Adjuvan CRT, iyi Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu ($TO=1,65$, %95 GA: 1,02-2,69, $p=0,043$), düşük patolojik T (pT) evresinde ($TO=2,05$, %95 GA: 1,10-3,82, $p=0,024$) ve düşük De-ritis oranında ($TO=1,85$, %95 GA: 1,06-3,24, $p=0,030$) daha kötü sağkalımla ilişkilendirildi (Tablo 3). Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. ECOG performans skorlarına ve pT evresine göre karşılık gelen mDFS değerleri sırasıyla 17,0 (%95 GA: 12,3-21,8) ile 29,2 ay (%95 GA: 18,0-40,5) (log rank $p=0,040$), 17,0 ay (%95 GA: 7,7-26,3) ile 52,8 ay (%95 GA: 23,4-82,2) (log rank $p=0,021$) ve 16,8 (%95 GA: 12,4-21,2) ile 23,5 ay (%95 GA: 16,2-30,8) (log rank $p=0,046$) olup, aralarında anlamlı fark vardı (Şekil 1).

Cox regresyon analizi, adjuvan CRT'nin de GS için sağkalım sağlamadığını ortaya koydu. Alt grup analizinde, CRT, diyabetsiz (DM) olanlarda ($TO=0,46$, %95 GA: 0,22-0,97, $p=0,040$), tedaviden önce düşük CA 19-9 seviyeleri ($TO=0,42$, %95 GA: 0,18-0,99, $p=0,047$) ve düşük hemoglobin değerleri ($TO=0,35$, %95 GA: 0,13-0,98, $p=0,046$) olanlarda daha uzun GS sağladı (Tablo 3). Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. DM'siz, düşük CA 19-9 ve düşük hemoglobin değerlerine göre karşılık gelen mGS değerleri sırasıyla 139 aya (%95 GA: 48,4-229,7) karşın 80 ay (%95 GA: 75,6-84,5) (log rank $p=0,045$), 139 aya (%95 GA: 97,9-180,2) karşın 80,1 ay (%95 GA: 66,4-94,8) (log rank $p=0,042$) ve 101,3 aya (%95 GA: 58,3-144,3) karşın 69,9 ay (%95 GA: 54,8-85) (log rank $p=0,037$) olup, aralarında anlamlı fark vardı (Şeki 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ameliyat geçiren ve adjuvan kemoterapi alan PT hastalarında adjuvan CRT ile sağkalım arasındaki ilişkiyi ele aldık. Çalışmamız, adjuvan CRT'nin hem DFS hem de GS üzerinde bir etkisi olmadığını buldu. Alt grup analizlerinde, CRT iyi ECOG performansı, düşük pT evresi ve düşük De-ritis oranı ile daha kötü sağkalım süreleri ile ilişkilendirildi. CRT, DM'siz, düşük CA 19-9 değerleri ve düşük hemoglobin değerleri ile daha uzun GS süreleri ile ilişkilendirildi.

Adjuvan kemoterapi ile ameliyat edilebilir PT önemli sağkalım faydaları elde edilmiştir^{9,10}. Ancak, kemoterapi tek başına sağkalıma istenen katkısı sağlamaz ve bu da yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğunu gösterir. Adjuvan CRT ile ilgili çalışmalar arasında, 1974'te yürütülen Gastrointestinal Tümör

Çalışma Grubu çalışması tek başına RT'den üstün olmasına rağmen, benzer bir tasarıma sahip EORTC-3 çalışması CRT'nin gözlem kolundan üstün olmadığını ortaya koymuştur^{11,12}.

2013 yılında yapılan geniş bir hasta analizi, kemoterapiyi takiben CRT'nin sağkalımı uzatmada etkili olmadığını bildirdi. Dahası, kombinasyon kolunun tek başına kemoterapiden daha toksik olduğu gözlemlendi¹³. Çalışmamızda tutarlı bir şekilde,

Tablo 1. Kemoradyoterapi ve sadece kemoterapi alan hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

	Toplam n (%)	Non-CRT n (%)	CRT n (%)	p-değeri
Klinikopatolojik özellikler	156 (100)	101 (64,7)	55 (35,3)	
Yaş (yıl)				
<65	96 (61,5)	60 (62,5)	36 (37,5)	0,458
≥65	60 (38,5)	41 (68,3)	19 (31,7)	
ECOG-PS				
<2	95 (60,9)	56 (58,9)	39 (41,1)	0,059
≥2	61 (29,1)	45 (73,8)	16 (26,2)	
VKİ				
<25	110 (70,5)	69 (62,7)	41 (37,3)	0,415
≥25	46 (29,5)	32 (69,6)	14 (30,4)	
Cinsiyet				
Erkek	101 (64,7)	69 (38,3)	32 (31,7)	0,206
Kadın	55 (35,3)	32 (58,2)	23 (41,8)	
Sigara içme öyküsü				
Evet	97 (62,2)	58 (59,8)	39 (40,2)	0,097
Hayır	59 (37,8)	43 (72,9)	16 (27,1)	
Alkol öyküsü				
Evet	30 (19,2)	23 (76,7)	7 (23,3)	0,128
Hayır	126 (80,8)	78 (61,9)	48 (38,1)	
DM öyküsü				
Evet	53 (34)	36 (67,9)	17 (32,1)	0,551
Hayır	103 (66)	65 (63,1)	38 (36,9)	
Primer bölge				
Baş	102 (65,4)	63 (61,8)	39 (38,2)	0,284
Diğer	54 (34,5)	38 (70,4)	16 (29,6)	
pT				
<3	64 (41)	43 (67,2)	21 (32,8)	0,594
≥3	92 (59)	58 (63)	34 (37)	
Lenf nodu durumu				
Negatif	59 (37,8)	46 (78)	13 (22)	0,007
Pozitif	97 (62,2)	55 (56,7)	42 (43,3)	
Histolojik tip				
Duktal adeno	143 (91,7)	91 (63,6)	52 (36,4)	0,545
Diğerleri	13 (8,3)	10 (76,9)	3 (23,1)	
Histolojik derece				
Grade 1-2	133 (85,3)	85 (63,6)	48 (36,4)	0,600
Grade 3	23 (14,7)	16 (69,6)	7 (30,4)	
Kemoterapi rejimleri				
Gemcitabine bazlı	97 (62,2)	60 (61,9)	37 (38,1)	0,333
İrinotekanlı/irinotekansız oksaliptatin	59 (37,8)	41 (69,5)	18 (30,5)	

CRT: Kemoradyoterapi, ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu, DM: Diabetes mellitus, pT: Patolojik T, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım faktörlerinin tek değişkenli analizleri

Klinikopatolojik Özellikler	Kategori	DFS		GS	
		HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p-değeri
Yaş (yıl)	<65/≥65	1,14 (0,78-1,68)	0,497	1,15 (0,65-2,03)	0,635
Cinsiyet	Kadın/Erkek	0,97 (0,66-1,41)	0,845	0,94 (0,53-1,68)	0,839
VKİ	<25/≥25	1,50 (1,0-2,23)	0,047	1,71 (0,89-3,31)	0,110
ECOG	0-1/≥2	1,38 (0,95-2,01)	0,090	1,30 (0,72-2,35)	0,382
Sigara içme öyküsü	Hayır/Evet	0,99 (0,68-1,45)	0,977	1,03 (0,58-1,84)	0,910
Alkol öyküsü	Hayır/Evet	1,07 (0,66-1,74)	0,778	1,36 (0,67-2,75)	0,393
DM öyküsü	Hayır/ Evet	1,07 (0,73-1,59)	0,724	2,24 (1,22-4,12)	0,009
Primer bölge	Baş/Diğerleri	0,72 (0,48-1,07)	0,107	1,91 (1,08-3,37)	0,026
pT evresi	<3/≥3	1,55 (1,06-2,27)	0,026	0,78 (0,45-1,36)	0,387
Lenf nodu durumu	Negatif/Pozitif	1,67 (1,13-2,47)	0,010	1,69 (0,93-3,07)	0,085
Histolojik tip	Duktal Adeno/Diğerleri	0,78 (0,40-1,55)	0,479	1,11 (0,47-2,65)	0,810
Histolojik derece	1/2-3	1,33 (0,83-2,14)	0,236	1,08 (0,55-2,14)	0,822
Kemoterapi rejimleri	Gemcitabine/Oksaliplatin	1,03 (0,69-1,55)	0,880	0,66 (0,36-1,21)	0,179
CRT	Hayır/Evet	1,15 (0,78-1,68)	0,490	0,60 (0,33-1,08)	0,090
Laboratuvar parametreleri					
NLR	<2,63/≥2,63	0,90 (0,63-1,31)	0,592	0,76 (0,44-1,33)	0,343
PLR	<155,12/≥155,12	1,01 (0,70-1,46)	0,959	0,99 (0,57-1,72)	0,960
De-Ritis	<1,09/≥1,09	1,50 (1,03-2,17)	0,032	0,86 (0,48-1,55)	0,625
PNI	<48,9/≥48,9	1,36 (0,94-1,96)	0,106	1,04 (0,59-1,81)	0,901
CEA (ng/mL)	<2,92/≥2,92	1,26 (0,87-1,82)	0,223	1,00 (0,58-1,74)	0,991
CA 19-9 (U/mL)	<39,94/≥39,94	1,45 (0,94-2,25)	0,096	1,99 (1,09-3,64)	0,025
Hemoglobin (g/dL)	<12,10/≥12,10	1,29 (0,89-1,86)	0,183	0,77 (0,44-1,35)	0,360

DFS: Hastaliksız sağkalım, GS: Genel sağkalım, HR: Tehlike oranı, CI: Güven aralığı, ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu, DM: Diabetes mellitus, pT: Patolojik T, CRT: Kemoradyoterapinin, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, PNI: Prognostik beslenme indeksi, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijeni 19-9, VKİ: Vücut kitle indeksi

CRT ne DFS ne de GS için bir sağkalım faydası sağlamadı. Sağkalım faydası olmayan çalışmalara ek olarak, literatürde RT'nin sağkalım süreleri üzerindeki olumsuz etkisini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^{14,15}. Adjuvan CRT'nin sağkalım üzerindeki etkisiyle ilgili literatürdeki çelişkili sonuçlar, adjuvan CRT'nin kılavuzlarda benimsenmesini engellemiştir.

CRT'nin sağkalım üzerinde mütevazı bir etkisi olmasına rağmen, CRT'nin etkili olabileceği yüksek riskli hastaları ve olumsuz etki gösterdiği hasta gruplarını belirlemek önemlidir. Shi ve ark.¹⁶ tarafından yapılan çalışma ve Opfermann ve ark.¹⁷ tarafından yapılan çalışma, lenf nodu pozitif hastalarda CRT'nin sağkalım faydası olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda, lenf nodu pozitifliği CRT alan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Literatürle uyumlu olarak, bu, lenf nodu durumunun kurumumuzda CRT adayı hastaların seçiminde önemli bir faktör olarak kabul edildiğini göstermektedir. Ancak çalışmamızda lenf nodu durumu CRT için sağkalım süreleriyle ilişkili değildi. Alt grup analizinde lenf nodu tutulumu

sağkalım için CRT ile ilişkili değildi. Bu, önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızdaki tüm hastaların kemoterapi almış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu fark, CRT'nin pozitif etkisini gösteren çalışmaların çoğunlukla gözlemlere karşı yürütülmüş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızla tutarlı olarak, kemoterapi alan hastaları içeren Van Leatham ve ark.¹⁸ çalışmasında CRT olumlu bir etki göstermedi. Ek olarak, CRT ve CRT olmayan gruplar arasındaki önemli sayısal fark bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir.

CRT'nin sağkalım etkileri ve RT komplikasyonları hakkındaki şüpheler göz önüne alındığında, CRT için doğru tedavi adaylarını seçmek önemlidir^{19,20}. Çalışmamızda, alt grupların çoğunda CRT için sağkalım faydası gösterilmemiştir. Dahası, sonuçlar performans durumu, evre ve De-ritis oranı dahil olmak üzere gruplarda DFS için zararlıydı. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız bu sonuçları bildiren ilk çalışmadır. Bulgularımız, risk tabanlı karar verme ve hasta seçiminin daha kapsamlı ve dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini göstermektedir.

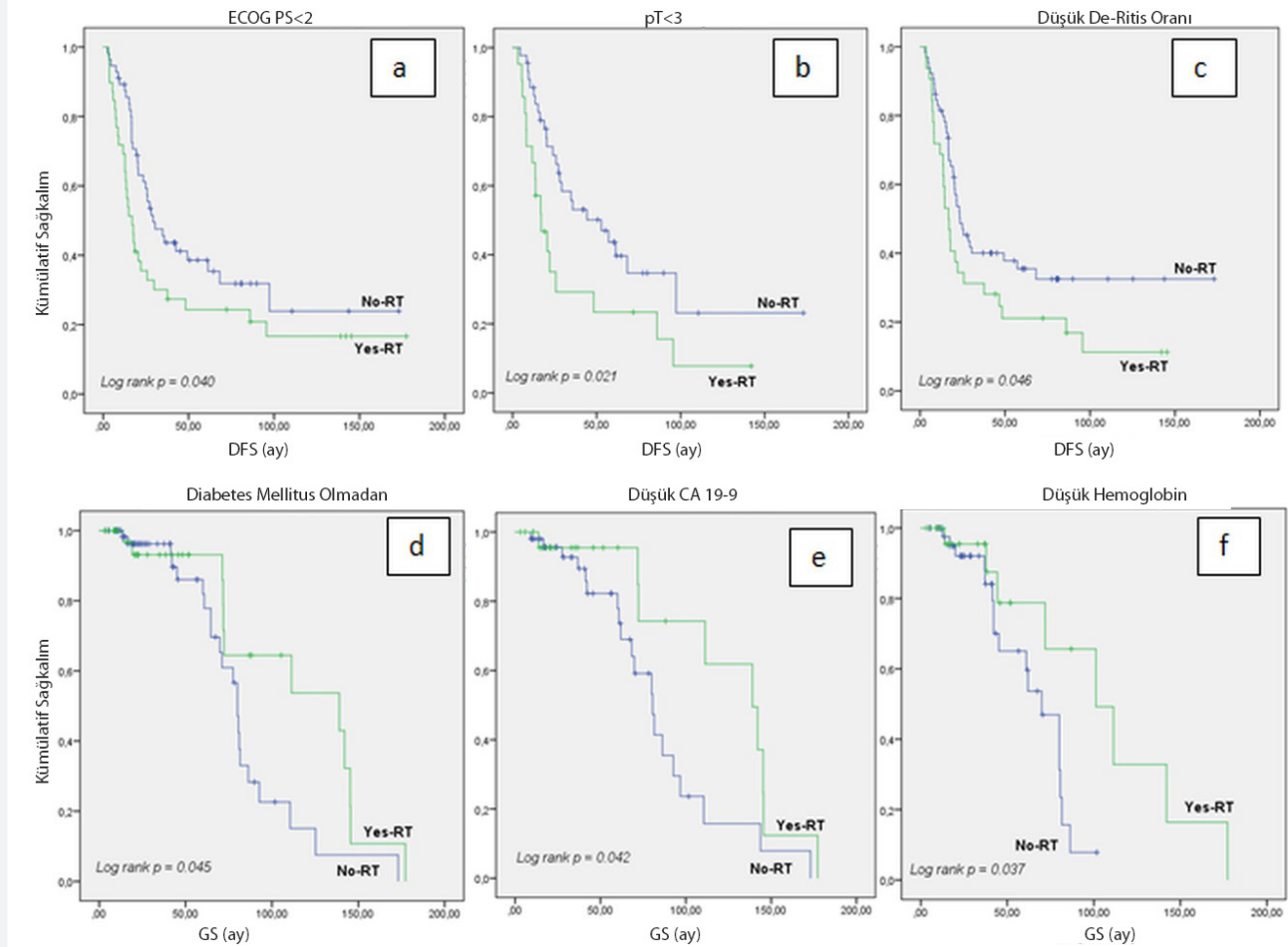
Tablo 3. Alt gruplar arasında kemoradyoterapinin sağkalım etkisi

Klinikopatolojik Özellikler	DFS		GS	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p-değeri
Yaş (yıl)				
<65	1,18(0,73-1,90)	0,496	0,62 (0,29-1,31)	0,208
≥65	1,017(0,52-1,97)	0,960	0,46 (0,15-1,43)	0,181
ECOG-PS				
<2	1,65 (1,02-2,69)	0,043	0,56 (0,27-1,17)	0,121
≥2	0,66 (0,33-1,32)	0,237	0,67 (0,22-1,98)	0,465
VKi				
<25	1,02 (0,64-1,63)	0,924	0,67 (0,35-1,31)	0,242
≥25	1,63 (0,79-3,34)	0,186	0,44 (0,10-2,01)	0,294
Gender				
Erkek	1,09 (0,66-1,78)	0,746	0,64 (0,30-1,35)	0,242
Kadın	1,35 (0,73-2,51)	0,343	0,43 (0,14-1,40)	0,161
Sigara içme öyküsü				
Evet	1,07 (0,66-1,73)	0,796	0,55 (0,18-1,68)	0,298
Hayır	1,35 (0,70-2,58)	0,368	0,63 (0,30-1,34)	0,231
Alkol öyküsü				
Evet	0,51 (0,15-1,77)	0,292	1,00 (0,25-4,02)	0,995
Hayır	1,33 (0,88-2,01)	0,182	0,61 (0,31-1,19)	0,147
DM öyküsü				
Evet	1,12 (0,56-2,24)	0,751	1,14 (0,41-3,17)	0,804
Hayır	1,15 (0,72-1,82)	0,566	0,46 (0,22-0,97)	0,040
Primer bölge				
Baş	1,05 (0,67-1,66)	0,825	0,55 (0,24-1,26)	0,155
Diğer	1,57 (0,82-3,00)	0,175	0,84 (0,34-2,07)	0,709
pT				
<3	2,05 (1,10-3,82)	0,024	0,53 (0,20-1,43)	0,211
≥3	0,78 (0,48-1,28)	0,325	0,58 (0,25-1,35)	0,208
Lenf nodu durumu				
Negatif	0,90 (0,42-1,91)	0,784	0,39 (0,11-1,40)	0,153
Pozitif	1,09 (0,69-1,73)	0,708	0,56 (0,26-1,20)	0,137
Histolojik tip				
Duktal adeno	1,30 (0,87-1,92)	0,200	0,71 (0,38-1,34)	0,294
Diğerleri	0,14 (0,02-1,18)	0,071	0,02 (0,00-100,30)	0,371
Histolojik derece				
Grade 1	1,21 (0,48-3,01)	0,685	0,16 (0,02-1,31)	0,087
Grade 2-3	1,12 (0,74-1,72)	0,590	0,72 (0,37-1,38)	0,717
Kemoterapi rejimleri				
Gemcitabine bazlı	1,07 (0,69-1,66)	0,753	0,50 (0,25-1,00)	0,051
İrinotekanlı/irinotekansız oksaliplatin	1,78 (0,71-4,93)	0,205	2,82 (0,71-11,16)	0,141
NLR				
<2,63	0,81 (0,46-1,42)	0,454	0,88 (0,40-1,90)	0,737
≥2,63	1,57 (0,92-2,67)	0,100	0,40 (0,15-1,09)	0,072
PLR				
<155,12	1,04 (0,60-1,80)	0,895	0,84 (0,39-1,82)	0,656
≥155,12	1,21 (0,71-2,09)	0,486	0,43 (0,15-1,24)	0,119
PNI				
<48,9	1,18 (0,67-2,08)	0,564	0,51 (0,23-1,13)	0,098
≥48,9	1,08 (0,64-1,83)	0,783	0,90 (0,32-2,56)	0,845

Tablo 3. Devamı

Klinikopatolojik özellikler	DFS		GS	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p-değeri
De-Ritis				
<1,091	1,85 (1,06-3,24)	0,030	0,61 (0,27-1,38)	0,238
≥1,091	0,71 (0,41-1,23)	0,222	0,67 (0,25-1,78)	0,422
CEA (ng/mL)				
<2,92	1,15 (0,64-2,07)	0,645	0,40 (0,16-1,04)	0,059
≥2,92	1,08 (0,64-1,81)	0,776	0,89 (0,39-2,06)	0,791
CA 19-9 (U/mL)				
<39,94	1,01 (0,62-1,65)	0,975	0,42 (0,18-0,99)	0,047
≥39,94	1,47 (0,79-2,73)	0,224	0,90 (0,38-2,13)	0,817
Hemoglobin (g/dL)				
<12,10	1,40 (0,80-2,47)	0,241	0,35 (0,13-0,98)	0,046
≥12,10	0,99 (0,58-1,67)	0,954	0,87 (0,39-1,93)	0,727

DFS: Hastaliksız sağkalım, GS: Genel sağkalım, HR: Risk oranı, ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Durumu, VKİ: Vücut kitle indeksi, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, PNI: Prognozsal beslenme indeksi, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9: Karbohidrat antijeni 19-9



Şekil 1. Kaplan-Meier analizinde sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalar ile kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.

DFS: Hastaliksız sağkalım, ECOG PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu-Performans Durumu, CA 19-9: Karbonhidrat antijeni 19-9, RT: Radyoterapi, GS: Genel sağkalım, pT: Patolojik T

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Birincisi, retrospektif bir tasarıma sahiptir. İkincisi, hasta seçim kriterleri dikkatlice seçilmiş olsa da, laboratuvar bulguları yine de çeşitli koşullardan etkilenebilirdi. Üçüncüsü, lenf nodu durumu CRT alan ve almayan hastalar arasında anlamlı olarak farklıydı; hatayı en aza indirmek için doğru regresyon analizleri yapılmış olsa da, bu fark genelleştirilebilirliği etkilemiş olabilir. Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, CRT için bazı endekslerin prognostik değerlerinin ilk kez gerçek yaşam verileri de dahil edilerek incelenmesi ve alt grup analizi yapılması yer almaktadır. Ayrıca, çok merkezli bir tasarıma sahip olması ve tamamı optimal cerrahi geçiren hastalardan oluşması, sonuçların genelleştirilebilirliği açısından önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız ameliyat edilen PT adjuvan kemoterapiye CRT eklemenin sınırlı sağkalım faydaları olduğunu ve CRT adaylarının bazı hasta grupları üzerindeki zararlı etki riski göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde seçilmesi gerektiğini göstermiştir. Rezekte edilebilir PT RT faydalarını daha fazla değerlendirmek için daha makul ve optimize edilmiş prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2022.159.09.06, tarih: 27.09.2022).

Hasta Onayı: Bu çalışma çok merkezli retrospektif bir çalışma olarak planlandı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Ç., K.K., A.S., O.A., Dizayn: E.Ç., K.K., Y.İ., A.S., Y.B., O.A., Veri Toplama veya İşleme: E.Ç., K.K., Y.İ., A.S., Y.B., O.A., Analiz veya Yorumlama: E.Ç., K.K., Y.İ., A.S., Y.B., O.A., Literatür Arama: E.Ç., K.K., Yazan: E.Ç., K.K., O.A.

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

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

KAYNAKLAR

1. Chang JS, Chen LT, Shan YS, Chu PY, Tsai CR. The incidence and survival of pancreatic cancer by histology, including rare subtypes: a nation-wide cancer registry-based study from Taiwan. *Cancer Med*. 2018;7:5775-88.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:12-49.
3. 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.
4. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:439-57.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:56-68.
6. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS. Potentially curable pancreatic cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2324-8.
7. Boyle J, Czito B, Willett C, Palta M. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a review of the old and the new. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:436-44.
8. Pasqualetti F, Sainato A, Morganti R, Laliscia C, Vasile E, Gonnelli A, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. is it still appealing in clinical trials? a meta-analysis and review of the literature. *Anticancer Res*. 2021;41:4697-704.
9. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011-24.
10. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473-81.
11. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg*. 1999;230:774-6.
12. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985;120:899-903.
13. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1095-103.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
15. Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, Ayers GD, Castellanos J, Kooby DA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg*. 2009;208:829-41.
16. Shi X, Peng J, Jiang H, Gao Y, Wang W, Zhou F. Impact of Adjuvant chemoradiotherapy on survival of resected pancreatic adenocarcinoma cancer: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:651671.
17. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, Shridhar R, Cannick L, Marshall DT, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for

- pancreatic cancer: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *J Clin Oncol.* 2014;37:112-6.
18. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4450-6.
19. Vento P, Mustonen H, Joensuu T, Kärkkäinen P, Kivilaakso E, Kiviluoto T. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2945-51.
20. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:1763-73.



Ürik Asit/Albümin Oranının COVID-19 Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Prognozuna Etkisi

The Effect of Uric Acid/Albumin Ratio on Prognosis of Patients Followed Up with COVID-19 Diagnosis

İD Başak ÇAKIR GÜNEY¹, İD İrfan KÜÇÜK², İD Bünyamin GÜNEY³, İD Nurgül TÜKEL¹, İD Zeliha SERİNDAG¹, İD Yeşim ÖNAL TAŞTAN¹, İD Ahmet Emre KALAMAN¹, İD Mustafa KAPLAN⁴

¹Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve servislerde takip edilen Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) hastalarında asit albümin oranının (UAR) prognoz üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Mayıs 2020 - 1 Nisan 2022 tarihleri arasında yatan 204 COVID-19 hastasının (>18 yaş) UAR değerlerini gözlemek için tek merkezli, retrospektif bir çalışma düzenlendi. Hastalar, UAR için optimal kesme değerini belirlemek üzere Alıcı İşletim Özelliği eğrisi analizi kullanılarak UAR'ye göre düşük ve yüksek UAR grupları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kesme değeri 1,63 olarak belirlendi. Katılımcıların hastanede yattıkları süre boyunca demografik klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

Bulgular: Yüksek UAR ($\geq 1,63$) olan hastalar daha uzun süreli YBÜ yatış gerektirmiş (%14,5'e karşı %51, $p < 0,001$) ve daha yüksek hastane içi mortalite (%0,05'e karşı %43,5, $p < 0,001$) göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, YBÜ ve servislerde takip edilen COVID-19 tanılı hastalarda, diğer parametrelerden bağımsız olarak, UAR'nin hastane içi mortaliteyi öngörmek için yararlı bir araç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: UAR, COVID-19, prognoz, mortalite

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of the uric acid to albumin ratio (UAR) on prognosis in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients followed up in the intensive care unit (ICU) and wards.

Materials and Methods: A single center, retrospective study was organized to observe the UAR values of 204 COVID-19 patients (>18 years of age) hospitalized at the Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital between May 1, 2020 and April 1, 2022. Patients were divided into two groups according to UAR, as low and high UAR groups, using Receiver Operating Characteristic curve analysis to determine the optimal cut-off value for UAR. The cut-off value was determined as 1.63. Demographic clinical characteristics and laboratory parameters of the participants during their hospitalization were retrospectively obtained from the hospital's electronic medical records.

Results: Patients with high UAR (≥ 1.63) required longer ICU hospitalization (14.5% vs. 51%, $p < 0.001$) and showed higher in-hospital mortality (0.05% vs. 43.5%, $p < 0.001$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Başak ÇAKIR GÜNEY, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.bskckr@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2389-2833

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Çakır Güney B, Küçük İ, Güney B, Tükel N, Serindağ Z, Önal Taştan Y, et al. The effect of uric acid/albumin ratio on prognosis of patients followed up with COVID-19 diagnosis. Nam Kem Med J. 2025;13(2):125-132



©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, we have concluded that UAR is a useful tool independent of other parameters in predicting in-hospital mortality in patients with COVID-19 followed in ICU and wards.

Keywords: UAR, COVID-19, prognosis, mortality

GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), Aralık 2019'da Çin'de ortaya çıktı ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tarafından neden olunan bir pandemi olarak kabul edildi ve ortaya çıktığı günden bu yana milyonlarca insanın ölümüne neden oldu^{1,2}. COVID-19 hastalarının çoğu herhangi bir komplikasyon olmadan iyileşirken, önemli sayıda hasta ciddi komplikasyonlar ve ölümle karşı karşıya kalmaktadır. COVID-19 hastaları iyileşme, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve ölüm gibi çeşitli semptomların yanı sıra farklı prognozlarla karşımla çıkar. Hafif olgularda yalnızca ateş ve öksürük görülebilirken, kritik olgular Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis veya septik şok gibi çeşitli sunumlarla görülebilir. Kritik hastalık geliştirme olasılığı yüksek olan yüksek riskli hastaların erken tespiti, hastalığı tedavi etmek için sınırlı kaynakları tahsis etmek açısından önemlidir³.

İmmünoşüpresyon, malignite, diyabet ve hipertansiyonun (HT) COVID-19 hastalarında prognozu olumsuz etkilediği ve yüksek mortaliteye neden olduğu bilinmektedir⁴. Şiddetli ve kontrolsüz immün enflamatuvar yanıt, hastalık şiddetinin ve kötü prognozun etkili bir öngörücüsüdür. Enflamatuvar yanıtın göstergeleri olarak birçok farklı serolojik belirteç tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), D-dimer ve yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I'e ek olarak proenflamatuvar sitokinler ciddi morbidite ve mortalite öngörücüleri olarak belirlenmiştir⁵⁻⁷. Albümin, vücudun savunma mekanizmalarında antienflamasyon, antiapoptozis ve vücudun oksidatif strese karşı korunmasında rol oynayan önemli bir moleküldür^{8,9}. Düşük albümin düzeyinin önceki çalışmalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi tahmin etmede önemli olduğu da bulunmuştur¹⁰⁻¹³.

Ürik asit (UA), RNA ve DNA purinin katabolik bir ürünüdür ve metabolik bir indeks olarak ilaçlardan ve yüksek purinli diyetten daha az etkilenir. Önceki çalışmalar, UA'nın bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve serbest oksijen radikallerinin temizlenmesiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁴⁻¹⁶. Yüksek UA seviyeleri HT, diyabet, kronik böbrek hastalığı, obezite ve gut gibi kronik hastalıklarda tespit edilebilir. Ek olarak, hiperüriseminin bu hastalıklarda artan mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{17,18}. COVID-19 hastalarında böbrek ve gastrointestinal tutulum oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Böbrekler ve bağırsaklar hem SARS-CoV-2'nin hedefleri hem de UA atılımının birincil yerleri olduğundan,

serum UA konsantrasyonlarının COVID-19 hastalığı olan hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hipoüriseminin de kötü prognoz ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁹⁻²³. Bununla birlikte, hiperüriseminin solunum yolu hastalıklarında hipoksi ve sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve bazı çalışmalarda hem hiperüriseminin hem de hipoüriseminin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{3,24}.

Son çalışmalarda, nötrofil lenfosit oranı (NLR), türetilmiş nötrofil/lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı (MLR) ve sistemik enflamatuvar indeks (SII) gibi sistemik immün enflamatuvar indekslerin COVID-19'da hastalık şiddetini ve mortaliteyi tahmin etmede yararlı olduğu gösterilmiştir²⁵⁻²⁷. Ürik asit albümin oranı (UAR), akut böbrek yetmezliği, pnömoni ve akut koroner hastalıklar gibi birçok hastalıkta prognozu öngördüğü gösterilen bir endekstir ve bu hastalıklardan farklı olarak COVID-19 hastalarında yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, UAR'nin YBÜ ünitesinde ve diğer servislerde takip edilen COVID-19 hastalarında prognoz üzerindeki etkisini araştırmayı planladık²⁸⁻³⁰.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Bu tek merkezli, retrospektif çalışmanın ana odağı, 1 Mayıs 2020 ile 1 Nisan 2022 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatan COVID-19 hastaları (>18 yaş) idi. COVID-19 tanılarını, nazal ve faringeal sürüntü örneklerinin gerçek zamanlı ters transkriptaz (RT) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin pozitif sonucuyla konuldu. Negatif RT-PCR sonucu olan hastalar veya serum UA seviyesini düşürmek için ilaç kullanan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmadan hariç tutuldu.

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no.: E-46418926-050.99-133138, tarih: 31.05.202) onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın güç analizi G*Power 3.1.9.4 ile yapıldı. Etki büyüklüğü d: 0,5, α err prob: 0,04, Power (1- β error prob): 0,964 olduğunda toplam örneklem büyüklüğü 204 olarak bulundu. Çalışma için COVID-19 tanısıyla takip edilen 364 hasta tarandı ve yatışı sırasında istenmeyen UA düzeyleri olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Güç analizi sonucu belirlenen 204 hasta sayısına ulaşıldığında sistem üzerinden veri toplama

işlemi sonlandırıldı. Hastalar UAR'larına göre düşük ve yüksek UAR grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Katılımcıların hastanede yatışları sırasında demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. YBÜ takip süresi, aldıkları tedaviler ve bu tedavilerin süresi ve dozları kaydedildi.

Laboratuvar Analizi

Kan örnekleri Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yatışın ilk gününde alındı. Örneklemeden hemen sonra, tam kan sayımı parametreleri bir hematoloji analizörü (ABX Pentra DX 120) ile belirlendi. Serum UA ve albümin düzeyleri bir Roche Diagnostics Cobas 8000 c502 analizörü (Roche Holding AG, Basel, İsviçre) kullanılarak ölçüldü. Serum albümin düzeyi bromokrezol yeşili yöntemi kullanılarak belirlendi.

YBÜ Değerlendirme Kriterleri

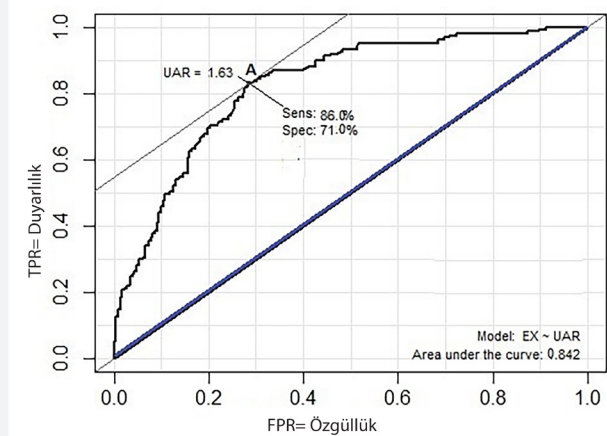
Hastalar aşağıdaki kriterlere göre YBÜ alındı: 1) ARDS kriterlerini karşılamak veya $SpO_2 > 92\%$ 'yi korumak için $O_2 > 6$ sürdürmek için gereken litre'ye ihtiyaç duymak (veya oksijen ihtiyacında hızlı artış), 2) Solunum hızı > 30 dakikada, 3) Sistolik kan basıncı < 90 mmHg, ortalama arteriyel basınç < 65 mmHg, taşikardi ve diğer şok belirtileri, 4) Arteriyel kan gazı pH $< 7,3$ veya parsiyel CO_2 basıncı > 50 mmHg veya hastanın başlangıç değerinin üzerinde, laktat > 2 mmol/litre, 5) Klinik görünümle ilgili (siyanoz, hızlı solunum, homurdanma, göğüste çekilme, içememe, uyuşukluk, konvülsiyonlar, benekli veya soğuk cilt). YBÜ yatış kararı, 20 Aralık 2020'de güncellenen Brigham ve Kadın Hastanesi COVID-19 yönergelerindeki kriterlere dayanıyordu³¹.

BULGULAR

Sürekli değişkenler, veri dağılımına göre ortalama (standart sapma) veya medyan (çeyrekler arası aralık) veya medyan çeyrekler arası aralık (25. ila 75.) olarak ve kategorik değişkenler için mutlak sayı (ve yüzde) olarak sunuldu; dağılım Shapiro-Wilk testi ile test edildi. UAR için optimum kesme değerini (Youden indeksi ile) belirlemek için Alıcı İşletim Özelliği (ROC) eğrisi kullanıldı. Hasta sonuçları arasındaki farklar, bağımsız gruplar için t-testi ile veya parametrik olmayan analiz gerekiyorsa Mann-Whitney U testi ile incelendi. Kategorik veri grupları arasındaki farkların değerlendirilmesi ki-kare istatistikleri ile gerçekleştirildi. YBÜ yatırılan hastalar için mortalite olasılığını hesaplamak amacıyla ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Stepwise ikili lojistik regresyon kullanıldı ve burada $p < 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Zaman içinde mortalite (sağkalım) üzerindeki etki, İstatistiksel Analiz alanında Kaplan-Meiere (Log-Rank-Mante Cox) ve Cox Regresyonu ile araştırıldı. Tüm güven aralıkları

%95 olarak belirlendi; iki taraflı anlamlılık düzeyi $< 0,05$ olarak belirlendi. İstatistiksel veri analizi, "rms" "hmisc" "epi" "survival" "ggfortify" paketleri ile R v4.01 (Viyana; Avusturya) kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya hastanede takip edilen COVID-19 (PCR pozitif) tanısı almış 204 hasta dahil edildi. UAR için optimum kesme değerini belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC analizine göre Youden indeksi en yüksek olan optimum kesme değeri 1,63 olarak bulundu (Şekil 1). Bu kesme değerinin hastane içi mortalite için duyarlılığı %86 iken özgüllüğü %71 idi. Hastalar bu kesme değerine göre düşük UAR ve yüksek UAR olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun başlangıç özellikleri, laboratuvar parametreleri ve hastanede kalış süresinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. İlk grupta (UAR $< 1,63$) 119 hasta bulunurken, daha yüksek UAR grubunda ($\geq 1,63$) 85 hasta vardı. Genel popülasyonun ortalama yaşı $63 \pm 16,3$ yıl olmasına rağmen, düşük UAR grubunda ortalama yaş $57,4 \pm 15,9$ yıl, yüksek UAR grubunda ise $70,9 \pm 13,2$ idi ($p < 0,001$). HT, diabetes mellitus (DM), kronik kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve erkek cinsiyeti gibi değişkenler düşük ve yüksek UAR grupları arasında karşılaştırılabilir (sırasıyla $p = 0,71$, $p = 0,64$, $p = 0,73$, $p = 0,22$ ve $p = 0,08$), ancak kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı sıklığı yüksek UAR grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,02$ ve $p < 0,001$), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise yüksek UAR grubunda daha düşüktü ($80,60 \pm 21$ 'e karşı $58,5 \pm 24$, $p < 0,001$). CRP, ferritin, D-dimer, beyaz kan hücresi sayısı (WBC), UA, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST)



Şekil 1. Hastane içi ölüm oranını tahmin etmek için UAR'nin ROC eğrisi

Lacivert çizgi: olasılıkla aynı olarak, en düşük ayırıcı yeteneğe sahip bir tanı testi, eğri altında kalan alan (AUC) = 0,5, siyah çizgi: yaklaşık 0,842'lik orta düzeyde bir ayırıcı yeteneğe sahip bir test. x-ekseni : 1 - özgüllük ile koordinat noktaları. y-ekseni: test sonuçlarından ölçülen tüm kesme değerleri olarak duyarlılık A: Youden Endeksi kesme noktası (referans) değeri, UAR: Ürik asit albumin oranı, FPR: Yanlış pozitif oranı, TPR: Gerçek pozitif oranı

ve LDH düzeyleri gibi enflamatuvar laboratuvar belirteçleri yüksek UAR grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$ ve $p<0,001$). Albümin, GFR, lenfosit sayısı ve hemoglobin düzeyi yüksek UAR grubunda daha düşük düzeylerdeydi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,007$ ve $p<0,001$). Yüksek UAR'lı hastalar daha fazla YBÜ yatış gerektirdi (%14,5'e karşı %51, $p<0,001$) ve daha yüksek hastane içi mortalite gösterdi (%0,05'e karşı %43,5, $p<0,001$). İki grup arasında mortalitede anlamlı bir fark vardı. İki grup arasındaki yaş ve böbrek yetmezliği oranı farkının mortaliteyi anlamlı şekilde etkilediğini öngördük.

Hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi Tablo 2'de mevcuttur. Tek değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilen parametreler şunlardır: UA düzeyi, albümin düzeyi, UAR, yaş, kreatinin düzeyi, CRP, AST,

LDH, ferritin, hemoglobin, D-dimer düzeyleri ve lökosit sayısı. Bu değişkenler arasında ürik asit, albümin, CRP, AST, LDH, D-Dimer, ferritin, hemoglobin düzeyleri, UA, yaş ve lökosit sayısı tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hastane içi mortalite ile ilişkiliydi (hepsi için $p<0,001$).

Tablo 2'de, hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi verilmiştir. UAR, yaş, AST, LDH, CRP, ferritin, D-dimer, WBC, ferritin ve hemoglobin değişkenleri analize dahil edilmiştir. Bu değişkenler arasında UAR, ileri yaş ve WBC sayısı hastane içi mortaliteyi bağımsız olarak tahmin etmiştir (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,003$ ve $p=0,03$). Sağ kalan ($n=161$) ve sağ kalmayan ($n=43$) için UAR düzeylerinin dağılımı Kutu/Keman (Box/Violin) grafiğinde verilmiştir (Şekil 2). Bu grafikte daha yüksek ortalama seviyeli daha geniş UAR dağılımı gözlemlendi. UAR'nin (referans:

Tablo 1. Yüksek UAR ve düşük UAR grupları arasında bazal özellikler, laboratuvar parametreleri ve hastanede kalış süresinin karşılaştırılması,

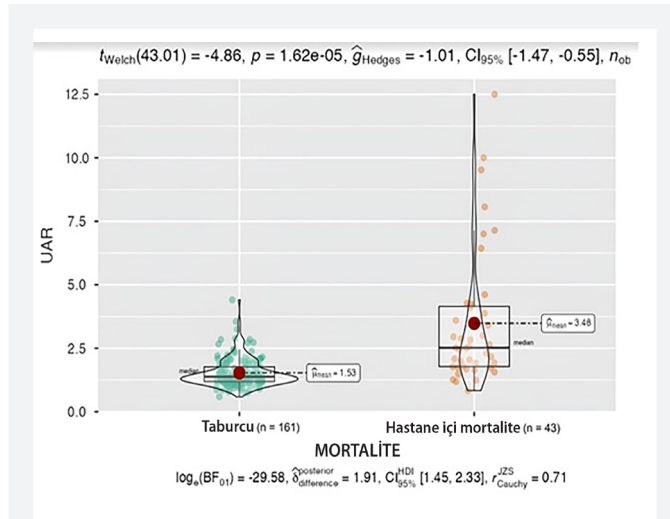
Değişken	Tüm hastalar	Düşük UAR grubu (n=119)	Yüksek UAR grubu (n=85)	p-değeri
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	63 $\pm$ 16,3	57,4 $\pm$ 15,9	70,9 $\pm$ 13,2	$p<0,001^*$
Cinsiyet (erkek) (n, %)	125 (%61,2)	67 (%56,3)	58 (%68,2)	0,08**
Hipertansiyon (n, %)	29 (%14,2)	16 (%13,4)	13 (%15,3)	0,71**
DM (n, %)	14 (%6,9)	9 (%7,6)	5 (%5,9)	0,64**
KOAH (n, %)	7 (% 3,4)	1 (%0,8)	6 (%7,1)	0,02**
KBY (n, %)	35 (%17,2)	6 (%5)	29 (%34,1)	$p<0,001^{**}$
KAH (n, %)	14 (%6,9)	6 (%5)	8 (%9,4)	0,22**
KKY (n, %)	4 (%2)	2 (%1,7)	2 (%2,4)	0,73**
Ürik asit (mg/dL) (ortalama $\pm$ SS)	5,9 $\pm$ 3,3	4,5 $\pm$ 0,9	7,8 $\pm$ 4,3	$p<0,001^*$
Albumin (g/L) (ortalama $\pm$ SS)	3,3 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,6	$p<0,001^*$
Hastanede yatış (ortalama $\pm$ SS)	10 $\pm$ 6,9	10,1 $\pm$ 6,4	11,7 $\pm$ 7,6	0,10*
Kreatinin (mg/dL) (ortalama $\pm$ SS)	1,2 $\pm$ 0,9	1 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 1,3	$p<0,001^*$
GFR (mL/dk/1,73 m ²) (ortalama $\pm$ SS)	71,5 $\pm$ 25	80,6 $\pm$ 21	58,5 $\pm$ 24	$p<0,001^*$
AST (U/L) (ortalama $\pm$ SS)	79,1 $\pm$ 182	54 $\pm$ 73	114 $\pm$ 268	0,03*
LDH (U/L) (ortalama $\pm$ SS)	763 $\pm$ 755	591 $\pm$ 353	944 $\pm$ 1017	$p<0,001^*$
CRP (mg/dL) (ortalama $\pm$ SS)	109 $\pm$ 89	81 $\pm$ 80	149 $\pm$ 88	$p<0,001^*$
Ferritin (ng/mL) (ortalama $\pm$ SS)	1546 $\pm$ 4400	714 $\pm$ 2020	2739 $\pm$ 6280	0,002*
D-dimer (μ g/L) (ortalama $\pm$ SS)	2827 $\pm$ 5190	2100 $\pm$ 4600	3870 $\pm$ 5745	0,002*
WBC (mm ³) (ortalama $\pm$ SS)	6380 $\pm$ 4470	5470 $\pm$ 3190	7700 $\pm$ 6180	0,002*
Lenfosit (mm ³) (ortalama $\pm$ SS)	1040 $\pm$ 660	1150 $\pm$ 590	880 $\pm$ 740	0,007*
Hemoglobin (g/dL) (ortalama $\pm$ SS)	11,1 $\pm$ 2,1	11,7 $\pm$ 2,1	10,3 $\pm$ 1,9	$p<0,00^{**}$
Platelet (10 ³ /mm ³) (ortalama $\pm$ SS)	193 $\pm$ 101	200 $\pm$ 101	183 $\pm$ 101	0,25*
YBÜ yatışı (n, %)	61 (%30,3)	17 (%14,5)	44 (%51)	$p<0,001^{**}$
Hastane mortalitesi (n, %)	43 (%21)	6 (%0,05)	37 (%43,5)	$p<0,001^{**}$

UAR: Ürik asit albümin oranı, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Kronik kalp yetmezliği, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, *Student's t-test, **ki-kare testi

Tablo 2. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (ikili modelleme)

Değişken	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	Odds oranı	Güven aralığı	p-değeri*	Odds oranı	Güven aralığı	p-değeri*
UAR	4,650	2,660-8,150	<0,001	3,300	1,570-6,981	0,002
Yaş	1,700	1,050,1,100	<0,001	1,120	1,040-1,200	0,003
Kreatinin (mg/dL)	1,030	0,700,1,500	0,88	-	-	-
CRP (mg/dL)	1,009	1,004-1,010	<0,001	1,001	0,990-1,011	0,81
AST (U/L)	1,008	1,003-1,01	<0,001	1,003	0,99-1,011	0,61
LDH (U/L)	1,003	1,002-1,004	<0,001	1,004	1,002-1,006	0,81
WBC (mm ³)	1,002	1,001-1,003	<0,001	1,002	1,001-1,002	0,03
D-dimer (µg/L)	1,002	1,001-1,003	<0,001	1,001	0,999-1,002	0,07
Ferritin (ng/mL)	1,002	1,001-1,003	<0,001	1,000	0,999-1,001	0,27
Hemoglobin (g/dL)	0,590	0,480-0,720	<0,001	0,686	0,471-1,001	0,06

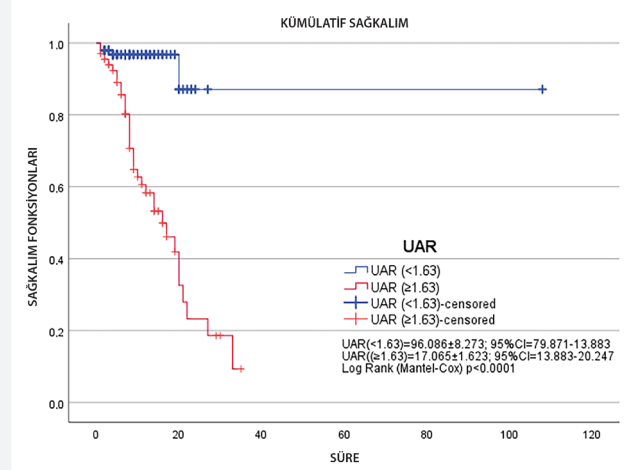
UAR: Ürik asit albumin oranı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Beyaz kan hücresi, *Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi



Şekil 2. Taburcu ve hastanedeki ölüm oranları için UAR'nin Kutu ve Keman grafiği. Taburcu edilen hastaların median ve ortalama değerleri birbirine yakın olup, median ve çeyrekler de birbirine nispeten yakındır. Verilerin çoğu median ve ortalama arasında dağılmıştır. Buna karşılık, hastane içi mortalitesi olan hastalarda UAR değeri artar, dağılım daha uzun hale gelir ve uç değerler ortaya çıkar. Taburcu edilen ve hastane içi mortalitenin UAR düzeyleri arasında istatistiksel bir fark olduğu görülmektedir

UAR: Ürik asit albumin oranı, GA: Güven aralığı

<1.63) zaman içinde mortalite (sağkalım) üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı (Kaplan-Meiere; 96,086±8,273'e karşı 17,065±1.623; Log-Rank (Mantel-Cox) p<0,0001; Şekil 3). Zaman içinde yüksek UAR değerlerine sahip hastaların mortalite oranı diğer hastalardan 3,164 kat daha yüksekti [Cox Regresyonu; Deney (b)=3,164 (1,883-5,317); p<0,0001].



Şekil 3. UAR ile zaman içinde ölüm oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Kaplan-Meier eğrileri

UAR: Ürik asit albumin oranı

BULGULAR

COVID-19 ortaya çıktığı günden bu yana öksürük ve ateş gibi hafif semptomlardan zatürreye, şiddetli solunum sıkıntısına, bakım ihtiyacına kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkan bir pandemi ile ortaya çıkmıştır ve halen devam etmektedir¹⁻³. Bu geniş aralıktaki COVID-19 seyri hastanın bazal özelliklerine (cinsiyet, yaş, HT, DM vb.) göre değişmektedir. Ayrıca COVID-19 hastalarda solunum, üriner ve gastrointestinal sistemleri farklı düzeylerde etkilemekte olup, hastaların kan değerlerini, özellikle enflamasyon belirteçlerini farklı düzeylerde etkilemektedir. Bu da hastalığın seyrini göstermekte ve hastalığın seyri için bir öngörücü olmaktadır⁴⁻⁶.

Bu parametrelerden biri albumindir ve bazı çalışmalar düşük albumin düzeylerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁰⁻¹³. Önceki çalışmalarda albuminin malnütrisyon ve enflamasyona sekonder negatif akut faz reaktanı olarak azaldığı gösterilmiş ve hipoalbumineminin genel popülasyonda bile mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{32,33}. Hipoalbuminemi, COVID-19'da sistemik enflamatuvar durum ve yetersiz beslenmenin varlığına bağlı olabilir. Enflamasyona bağlı kılcal geçirgenliğin artması nedeniyle serum albuminin interstisyel boşluğa ekstrasvaze olabileceği ve albuminin hacim dağılımının arttığı bilinmektedir^{34,35}.

Shoji ve ark.³⁶ tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, tanı anındaki kan albumin düzeyine göre değerlendirilen hipoalbuminemi nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu geçiren diyabetik hastalarda ciddi hastalık riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

COVID-19'dan etkilenen bir diğer parametre ise ürik asittir. Önceki çalışmalarda, hipoüriseminin intra-abdominal sepsis³⁷, radyasyon pnömoniti³⁸ ve COVID-19¹⁹⁻²³ hastalarında kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Özellikle COVID-19 hastalarında kötü sonuçların kısmen antioksidan eksikliğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizliğini korumaktadır. Hiperüriseminin koroner kalp hastalığı³⁹, HT⁴⁰, böbrek yetmezliği⁴¹ ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmeleri⁴² dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla da ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu, artan oksidatif stres, enflamasyon, endotel disfonksiyonu, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ve insülin direnci gibi yüksek UA konsantrasyonlarının doğrudan patofizyolojik etkilerinden kaynaklanıyor olabilir⁴³. Ayrıca hem hipoüriseminin hem de hiperüriseminin COVID-19 hastalarında mortaliteyi artırdığını gösteren çalışmalar vardır^{3,24}. Hipoürisemi ve hiperüriseminin yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı COVID-19 hastalarındaki mortalite artışıyla ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, bu nedenler tartışmaya açıktır.

UAR, NLR, PLR, C-reaktif protein albumin oranı (CAR) ve SII gibi çeşitli hastalıklarda bir mortalite öngörücüsü olarak gösterilmiştir²⁵⁻²⁷. Çalışmalarda, ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü gibi bazı hasta gruplarında CAR'dan daha iyi bir mortalite öngörücüsü olduğu gösterilmiştir³⁰.

Ertan ve ark.⁴⁴ 2024 yılında yaptığı çalışmada yoğun bakımda gelişen akut böbrek hasarı olan hastalarda 28 günlük mortalite ile ilişkili ürik asit/albumin oranının %39,3 duyarlılık ve %84,1 özgüllük ile mortaliteyi göstermede önemli olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma, COVID-19 hastalarında mortalitenin bir öngörücüsü olarak UAR'yi değerlendirdi. Hastalar, kesme değerini belirleyen bir ROC analizine göre düşük ve yüksek UAR gruplarına ayrıldı. Sonuçlar, yüksek UAR'li hastaların daha fazla YBÜ yatışla ilişkili

olduğunu gösterdi. UAR, hastane içi ölüm oranını bağımsız olarak tahmin etti.

TARTIŞMA

Bu bulgular, UAR'nin COVID-19'lu yoğun bakım ve servis hastalarında risk sınıflandırması için değerli ve erişilebilir bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük veri kümelerine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

İlk olarak, bu tek merkezli çalışmanın retrospektif doğası sınırlamalarından biridir. İkinci olarak, bu çalışmada nispeten az sayıda hasta vardı. Üçüncüsü, sadece kabul sırasında serum UA ve albumin konsantrasyonlarını analiz ettik ve zaman içinde yapılan takip ölçümlerine erişimimiz yoktu. Diğer bir sınırlama, diğer biyobelirteçlerin aksine, UAR'nin standart kesme değerleri konusunda bir fikir birliğinin olmamasıdır. Bu nedenle, çalışmamızın sonuçlarını test etmek için daha büyük veri kümelerini içeren gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

UAR, rutin kan testleriyle kolayca hesaplanabilen yararlı bir orandır. Bu çalışmada, UAR'ın COVID-19 tanısı almış, yoğun bakımda takip edilen ve sonrasında hastanede yatan hastalarda hastane ölüm oranını bağımsız olarak tahmin edebileceğini gösterdik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (karar no.: E-46418926-050.99-133138, tarih: 31.05.202) onay alındı.

Hasta Onayı: İlk olarak, bu tek merkezli çalışmanın retrospektif doğası sınırlamalarından biridir. İkinci olarak, bu çalışmada nispeten az sayıda hasta vardı. Üçüncüsü, sadece kabul sırasında serum UA ve albumin konsantrasyonlarını analiz ettik ve zaman içinde yapılan takip ölçümlerine erişimimiz yoktu.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.Ç.G., N.T., Z.S., Y.Ö.T., A.E.K., M.K., Konsept: B.Ç.G., N.T., Z.S., Y.Ö.T., A.E.K., M.K., Dizayn: B.Ç.G., İ.K., M.K., Veri Toplama veya İşleme: B.Ç.G., N.T., Z.S., Y.Ö.T., A.E.K., M.K., Analiz veya Yorumlama: İ.K., Literatür Arama: B.Ç.G., İ.K., B.G., N.K., Z.S., Yazan: B.Ç.G., İ.K., B.G.

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

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

KAYNAKLAR

- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Correction: prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One* 2020;15:0241955.
- World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 18. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200207-sitrep-18-ncov.pdf>
- Chen B, Lu C, Gu HQ, Li Y, Zhang G, Lio J, et al. Serum uric acid concentrations and risk of adverse outcomes in patients with COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:633767.
- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93:1449-58.
- Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
- Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19). *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66:746-51.
- Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31:1-10.
- Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33:209-90.
- Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008;582:1783-87.
- Wang Y, Shi L, Wang Y, Duan G, Yang H. Albumin and total bilirubin for severity and mortality in Coronavirus Disease 2019 patients. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:23412.
- Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res*. 2020;50:924-35.
- Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2021;21:343-54.
- Acharya R, Poudel D, Bowers R, Patel A, Schultz E, Bourgeois M, et al. Low serum albumin predicts severe outcomes in COVID-19 infection: a single-center retrospective case-control study. *J Clin Med Res*. 2021;13:258-67.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425:516-21.
- Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008;205:869-82.
- Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:608-19.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3136-41.
- Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007;91:1125-49.
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46:1339-48.
- Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of Coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69:1002-9.
- Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. 2020;98:1296-07.
- Dufour I, Werion A, Belkhir L, Wisniewska A, Perrot M, De Greef J, et al. Serum uric acid, disease severity and outcomes in COVID-19. *Crit Care*. 2021;25:212.
- Li G, Wu X, Zhou CL, Wang YM, Song B, Cheng XB, et al. Uric acid as a prognostic factor and critical marker of COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:17791.
- Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, Papadopoulos A, Haniotou A, Papis S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2014;43:43-3.
- Paliogiannis P, Zinellu A, Scano V, Mulas G, De Riu G, Pascale RM, et al. Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14:685-90.
- Labenz C, Toenges G, Wörns MA, Sprinzl MF, Galle PR, Schattenberg JM. Liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:1194-00.
- Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020;25:5725.
- Tian Y, Li Y, Jiang Z, Chen J. Urea-to-albumin ratio and in-hospital mortality in severe pneumonia patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021;2021:5105870.
- Özgür Y, Akin S, Yılmaz NG, Gücün M, Keskin Ö. Uric acid albumin ratio as a predictive marker of short-term mortality in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Emerg Med*. 2021;8:82-8.
- Çakmak EÖ, Bayam E, Çelik M, Kahyaoglu M, Eren K, Imanov E, et al. Uric acid-to-albumin ratio: a novel marker for the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevated myocardial infarction. *Pulse (Basel)*. 2021;8:99-107.
- Brigham and women's hospital COVID protocols. December 20, 2020. Available from: <https://Covidprotocols.org/en/chapters/patient-assessment/#disease-severity-and-disposition-t4tuat31n26>
- Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney Int*. 2005;68:796-01.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81.
- Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol*. 2020;92:2152-58.
- Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43:181-93.
- Shoji Mayumi, Teramoto N, Ishikawa T, et al. Hypoalbuminemia on admission in diabetic patients correlates with severity of illness in COVID-19: A retrospective clinical study and literature review. *Endocrine and Metabolic Science (2024)*: 100196.
- Abou-Mourad NN, Chamberlain BE, Ackerman NB. Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. *Surg Gynecol Obstet*. 1979;148:358-60.
- Wang JY, Chen KY, Wang JT, Chen JH, Lin JW, Wang HC, et al. Outcome and prognostic factors for patients with non-small-cell lung cancer and severe radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:735-41.
- White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:327-36.

40. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2018;71:78-6.
41. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:362-70.
42. Kahnert K, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, et al. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach. *Respir Res*. 2018;19:110.
43. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:75-6.
44. Ertan OES, Gökçe O, Bal C, Kocaturk E, Ertan O, Mutluay R. investigation of the relationship between serum uric acid-to-albumin ratio and 28-day mortality in patients with and without acute kidney injury. *J Acute Med*. 2024;14:152-9.



Emzirme Süresinin Bebeklerin Sağlık Sonuçları Üzerine Etkisi: Türkiye'den Kesitsel Bir Çalışma

Impact of Breastfeeding Duration on Infant Health Outcomes in Türkiye: A Cross-Sectional Analysis

Öykü ÖZBÖRÜ AŞKAN¹, İlker KAYI²

¹*İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de 12-24 aylık çocuklar arasında emzirme süresi ile sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyerek halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesi ve daha iyi emzirme uygulamaları için kanıta dayalı öneriler sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye Sağlık Araştırması 2022 veri setinde yer alan 0-14 yaş arası çocuklara ilişkin verilere dayanmaktadır. Veri seti, emzirme süresi ve çocuklarda sağlık sonuçları hakkında bilgi içermektedir. Genel sağlık durumu, kronik hastalıklar, günlük yaşamdaki kısıtlamalar ve bulaşıcı hastalıklar dahil olmak üzere sağlık sonuçları ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak analiz edilmiştir. <0,05 p-değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Yaşları 12 ila 24 ay arasında değişen 343 bebeğin %83'ü en az altı ay, %65'i ise en az 12 ay anne sütüyle beslenmiştir. Altı ay veya daha uzun süre anne sütüyle beslenen bebeklerin sağlık durumlarının daha iyi olduğu (p=0,021), kronik hastalık oranlarının daha düşük olduğu (p=0,042) ve günlük yaşamda daha az kısıtlama yaşadıkları (p=0,014) saptandı. En az altı ay emzirilenlerde, daha az bulaşıcı hastalık (p=0,026) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (p=0,010) öyküsü ile ilişkili bulundu. Akut gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonları için anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Emzirme süresinin 12 aydan uzun olması daha düşük bulaşıcı hastalık öyküsü ile ilişkililiydi (p=0,047).

Sonuç: Çalışmamız anne sütü ile beslenmenin önemli faydalarını vurgulamaktadır; özellikle en az 6 aylık anne sütü ile beslenme, bebek sağlığı sonuçlarının iyileşmesi ve erken çocukluk döneminde akut ve kronik hastalık öyküsünün azalması ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Emzirme, bebek sağlığı, bulaşıcı hastalık, kronik hastalık

ABSTRACT

Aim: The present study aims to examine the relationship between breastfeeding duration and health outcomes among children aged 12-24 months in Türkiye to provide evidence-based recommendations for improving public health strategies and better breastfeeding practices.

Materials and Methods: This study relies on data from the Turkish Statistical Institute, Türkiye Health Survey 2022 dataset on children aged 0-14 years. The dataset contains information about breastfeeding duration and the health outcomes in children. Health outcomes, including general health status, chronic diseases, restrictions in daily life, and infectious diseases were analyzed using the chi-square and Mann-Whitney U tests. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Among the 343 infants aged between 12 and 24 months, 83% were breastfed for at least six months and 65% for at least 12 months. Infants who were breastfed for six months or longer were found to have better health status (p=0.021), lower rates of chronic diseases (p=0.042), and fewer restrictions in daily life (p=0.014). Breastfeeding for at least six months was associated with reduced history of communicable diseases

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öykü ÖZBÖRÜ AŞKAN, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: oykuozboru@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4139-5497

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Özbörü Aşkan Ö, Kayı İ. Impact of breastfeeding duration on infant health outcomes in Türkiye: A cross-sectional analysis. Nam Kem Med J. 2025;13(2):133-140



($p=0.026$) and lower respiratory tract infections ($p=0.010$). No significant differences were observed for acute gastroenteritis or urinary tract infections. Breastfeeding for a period longer than 12 months was associated with lower communicable disease history ($p=0.047$).

Conclusion: Our study highlights the significant benefits of breastfeeding. Particularly breastfeeding at least for 6 months was associated with improved infant health outcomes and reduced history of acute and chronic diseases in early childhood.

Keywords: Breastfeeding, infant health, communicable disease, chronic disease

GİRİŞ

Emzirme yaygın olarak en ideal bebek besleme yöntemi olarak kabul edilmekte ve bebekler ve anneler için önemli faydalar sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, yaşamın ilk altı ayında yalnızca anne sütüyle beslenmenin ve iki yaşına kadar veya sonrasında uygun tamamlayıcı gıdalarla emzirmeye devam etmenin önemini vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, çocuklarda optimum büyüme, gelişme ve sağlık sonuçlarına ulaşmada kritik olarak kabul edilir¹. Literatür, emzirmenin bebeklerin sağlığı için ek bir avantaja sahip olduğunu göstermektedir; solunum yolu enfeksiyonları, ishal ve orta kulak iltihabı gibi bulaşıcı hastalıkların olasılığını azaltır². Ayrıca, çocuk ne kadar uzun süre emzirilirse, obezite ve diyabet gibi kronik hastalık riskleri o kadar düşük olur. Buna ek olarak, literatürde emzirme süresi ile çocuğun ileriki çocukluk dönemindeki bilişsel gelişimi arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir³. Türkiye'deki ulusal sağlık politikası da emzirmenin önemini vurgulamaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) Türkiye Sağlık Araştırması'na (TSA) göre, 0-14 yaş arası çocuklarda emzirme uygulamaları ülkedeki çocuk sağlığının mevcut durumu hakkında kritik bilgiler sunmaktadır⁴. Ancak, yalnızca anne sütüyle beslenmenin yaygınlığı hala küresel hedeflerin altındadır^{5,6}. Sosyo-ekonomik, kültürel ve sağlık sistemiyle ilgili faktörler emzirme oranlarını etkilemektedir⁷. Türkiye bağlamında emzirme süresinin çocuk sağlığı çıktıları üzerindeki etkisinin anlaşılması, bu oranları iyileştiren ve çocuk sağlığını destekleyen hedefli müdahalelerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışmada, TSA verileri kullanılarak 1-2 yaş grubu çocuklarda emzirme süresi ile sağlık sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi, Türkiye'de toplum sağlığı programlarının etkinliğini artırabilecek ve emzirme oranlarının artırılmasına katkıda bulunabilecek kanıta dayalı öneriler sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Veri Kaynağı

Bu çalışma, kesitsel anket tasarımı araştırması kapsamında toplanan TÜİK, TSA-2022 verilerine dayanmaktadır. TÜİK her 3 yılda bir anket uygulamaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı, Bilgi Dağıtım ve İletişim Daire Başkanlığı veri setinden anonimleştirilmiş ikincil verilerin kullanımı için onay alındı (karar no: 27964695-622.03-E.9930, tarih: 20.04.2018).

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü. TSA-2022, Ağustos 2022'de Ulusal Adres Veri Tabanı'nın güncellenmiş versiyonundan elde edilen örneklem çerçevesini kullanmıştır. Örneklem büyüklüğü, dış tabakalaşma ölçütü olarak kentsel-kırsal ayrımı kullanılan tabakalı iki aşamalı küme örnekleme yöntemi uygulanarak hesaplanmıştır. İlk aşamada, yaklaşık 100 adresten oluşan kümeler (bloklar), büyüklüğe orantılı olasılık yaklaşımı kullanılarak rastgele seçilmiştir. İkinci aşamada, seçilen her bloktan hane halkı adreslerini seçmek için sistematik rastgele örnekleme kullanılmıştır. Toplam 1,117 küme belirlenmiş, bunlardan küme başına 10 hane halkı adresi seçilmiş ve Türkiye genelinde 11,170 hane halkı adresi elde edilmiştir⁴.

Değişkenler

TÜİK anketlerinde katılımcıların son altı aydaki sağlık durumları araştırılmıştır. Bu çalışmada emzirme süresi katılımcıların emzirdiği ay sayısına göre belirlenmiştir. İnfantil dönemde en az altı ay ve en az bir yıl emzirmenin sonuçlarını değerlendirmek için TSA "0-14 yaş grubu" anketinde 12-23 ay arasındaki bebeklerin verileri kullanılmıştır. Çalışmanın bağımsız değişkeni emzirme süresidir (ay). Emzirme süresi iki farklı değişken olarak kategorize edilmiştir: en az 6 ay emzirme ve 12 ay emzirme. Bağımlı değişkenler cinsiyet, algılanan genel sağlık durumu ve ağız ve diş sağlığı durumu ile birlikte son 6 ayda kronik durumların ortaya çıkması, günlük yaşamda kısıtlama, bulaşıcı hastalıklar, üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), akut gastroenterit (AGE) ve idrar yolu enfeksiyonlarından (İYE) oluşmaktadır. "Genel sağlık durumu" ve "ağız ve diş sağlığı durumu" 5 maddelik Likert ölçeği sorularıydı ve "günlük yaşamda kısıtlama" 3 maddelik bir soruydu. Değişken tanımları Ek Tablo'da görülebilir.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics sürüm 29.0 kullanılarak analiz edildi. Çocukların temel özelliklerini (cinsiyet, genel sağlık durumu, ağız ve diş sağlığı durumu), emzirme süresini ve sağlık sonuçlarını özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler hesaplanırken, sürekli değişkenler için ortalamalar ve standart sapmalar hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi ve grafiksel analizler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi,

normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise t-testi kullanıldı. Emzirme süresi kategorileri ile akut (örneğin solunum yolu enfeksiyonları, ishal) ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkileri incelemek için Fisher-Freeman-Halton testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Genel sağlık durumu ve ağız ve diş sağlığı durumu değişkenleri, p-değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen ki-kare analizinde iki gruba ayrıldı.

BULGULAR

Çalışmaya THS-2022 verilerinden elde edilen 12-23 ay arasındaki 343 bebekten elde edilen veriler dahil edildi. Bebeklerin %55,1'i kızdı. Ortalama emzirme süresi 12,39 ($\pm 6,3$) ay [medyan: 13, minimum: 0, maksimum: 24, çeyrekler arası aralık (IQR): 8-17] ay ve en az altı ay emzirilen 12-24 ay arasındaki bebeklerin oranı %83, en az 12 ay emzirilenlerin oranı ise %65 idi. Bebeklerin %93,6'sının genel sağlık durumu ve %96,5'inin ağız sağlığı durumu iyiydi. Altı aydan uzun süren (kronik hastalık) hastalık oranı %8,5 olup, bebeklerin

%8,7'si son 6 ayda bir hastalık nedeniyle günlük yaşamlarında kısıtlama yaşamıştı. Son 6 ayda akut enfeksiyon hastalıkları ile ilgili sorulara göre bebeklerin %3,2'sinde bulaşıcı hastalık (suçiçeği veya kabakulak gibi), %13,7'sinde ÜSYE, %7,3'ünde ASYE, %37,9'unda AGE ve %2,6'sında İYE vardı. Sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde cinsiyete göre fark bulunmadı. Emzirmenin tanımlayıcı özellikleri ve cinsiyete göre sağlık sonucu verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Emzirme sürelerine ilişkin sağlık çıktılarının değerlendirilmesinde, 6 aydan az emzirilen bebeklerin %86,4'ünün genel sağlık durumu "iyi" iken, en az 6 ay emzirilen bebeklerde bu oran %95,1 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). Altı aydan az emzirilen bebeklerde kronik hastalık (6 aydan uzun süren hastalık) ve günlük yaşamda kısıtlama oranları daha yüksekti (sırasıyla $p=0,042$ ve $p=0,014$). 12-24 aylık çocukların ağız-diş sağlığı durumlarında emzirme süresine göre anlamlı bir fark yoktu. Altı aydan az emzirilen bebeklerde bulaşıcı hastalık (kızamıkçık, kabakulak vb.) ve ASYE öyküsü oranları daha yüksekti (sırasıyla $p=0,026$, $p=0,010$).

Tablo 1. Cinsiyete göre emzirme ve sağlık sonuçları verilerinin tanımlayıcı özellikleri

		Kadın		Erkek		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
≥6 ay emzirme	Evet	152	80,4	132	85,7	284	82,8
	Hayır	37	19,6	22	14,3	59	17,2
≥12 ay emzirme	Evet	120	63,5	103	66,9	223	65,0
	Hayır	69	36,5	51	33,1	122	35,0
Genel sağlık durumu	İyi	176	93,1	145	94,2	321	93,6
	Orta	10	5,3	5	3,2	15	4,4
	Kötü	3	1,6	4	2,6	7	2,0
Ağız ve Diş sağlığı durumu	İyi	182	96,3	149	96,6	331	96,5
	Orta	6	3,2	4	2,6	10	2,9
	Kötü	1	0,5	1	0,6	2	0,6
Kronik hastalık	Evet	14	7,4	15	9,7	29	8,5
	Hayır	175	92,6	139	90,3	314	91,5
Günlük yaşamda kısıtlanma	Evet	15	7,9	15	9,7	30	8,7
	Hayır	174	92,1	139	90,3	313	90,3
Bulaşıcı hastalık öyküsü*	Evet	5	2,6	6	3,9	11	3,2
	Hayır	184	97,4	148	96,1	332	96,8
ÜSYE	Evet	22	11,6	25	16,2	47	13,2
	Hayır	167	88,4	129	83,8	296	86,3
ASYE	Evet	12	6,3	13	8,4	25	7,3
	Hayır	177	93,7	141	91,6	318	92,7
AGE	Evet	68	36,0	62	40,3	130	37,9
	Hayır	121	64,0	92	59,7	213	62,1
İYE	Evet	5	2,6	4	2,6	9	2,6
	Hayır	184	97,4	150	97,4	334	97,4

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonları, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonları, AGE: Akut gastroenterit, İYE: İdrar yolu enfeksiyonları, THS-2022: Türkiye Sağlık Araştırması-2022, *TSA-2022 anketinde bulaşıcı hastalık öyküsü sorusu suçiçeği, kabakulak vb. gibi bulaşıcı hastalıkların öyküsünü saptamak amacıyla tasarlanmıştır

ÜSYE, AGE ve İYE öyküsü oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,652$, $p=0,851$, $p=0,624$). En az 6 ay emzirmeye göre sağlık sonuçlarının karşılaştırması Tablo 2'de sunulmaktadır.

En az 12 ay emzirilen bebeklerde genel sağlık durumu ve ağız-diş sağlığı durumunun iyi olma oranları daha yüksek bulundu, ancak fark anlamlı değildi. En az 12 ay emzirme ile kronik hastalık ve günlük yaşamda kısıtlama arasında fark yoktu (Tablo 3). Genel sağlık durumu, ağız-diş sağlığı durumu ve kronik hastalık öyküsü ile ilgili olarak çocukların emzirme süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,190$, $p=0,144$ ve $p=0,323$), ancak günlük yaşamda kısıtlama öyküsü olan bebeklerde medyan emzirme süresi daha uzundu (11,5 vs 13 ay, $p=0,019$). Çocukların sağlık durumuna göre emzirme süresindeki ortalama farklar Tablo 4'te sunuldu. Yaşamın ikinci yılında, son altı ayda bulaşıcı hastalık öyküsü olan çocuklarda emzirmenin medyan (IQR) süresi 6 (10) ay iken, bulaşıcı hastalık öyküsü olmayan bebeklerde medyan süre 13 (10) ay idi ($p=0,005$). ÜSYE, ASYE, AGE ve İYE öyküsü olan çocuklarda emzirme süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,951$, $p=0,198$, $p=0,836$, $p=0,816$). On iki aydan daha az süre emzirilen bebeklerde bulaşıcı hastalık, ÜSYE, ASYE AGE ve İYE öyküsü oranları daha yüksekti (sırasıyla $p=0,047$, $0,855$, $p=0,064$, $p=0,904$ ve $p=0,390$), ancak fark yalnızca bulaşıcı hastalık öyküsünde anlamlıydı. Emzirme süresine göre sağlık sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'nin farklı kesimlerinden çocuklarda en az 6 ay emzirmenin ve uzun süreli emzirmenin (en az 12 ay) 1-2 yaş arası çocuklarda bulaşıcı hastalık ve ASYE oranlarını azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bulgular, Dünya Sağlık Örgütü, Sağlık Bakanlıkları ve emzirmenin çocuk sağlığı üzerindeki koruyucu etkilerini vurgulayan birçok çocuk sağlığı örgütünün önerileriyle tutarlıdır^{3,8-11}.

Çalışmada, bebeklerini altı ay ve üzeri emziren annelerin çocuklarının sağlıklarını önemli ölçüde daha iyi algıladıkları görülmüştür. Bu bulgu, emzirmenin genel sağlık durumunu iyileştirdiğini ve dünya çapında çocuk morbiditesini daha da azalttığını gösteren literatürle uyumludur³. Emzirmenin astım, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve tip II diabetes mellitus gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini gösteren artan sayıda kanıtlar vardır¹²⁻¹⁴. Emzirmenin anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkilerinin kronik hastalıkların prevalansındaki düşüşü açıklayabileceği öne sürülmüştür¹¹. Emzirme ile çocukluk çağı astımı, diyabet ve romatoid artrit gibi kronik hastalıklar arasında süreye bağlı koruyucu ilişkiler gösterilmiştir^{2,12,14}. Çalışmamızda da benzer bir bulgu olarak, altı aydan az emzirmenin yüksek kronik hastalık oranları ve hastalık nedeniyle günlük yaşamda kısıtlamalarla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdik.

Tablo 2. En az 6 ay emzirilen 12-24 aylık bebeklerin sağlık sonuçlarının karşılaştırılması

		<6 ay emzirme		≥6 ay emzirme		p-değeri
		n	%	n	%	
Genel sağlık durumu	İyi	51	86,4	270	95,1	0,021*
	Orta/Kötü	8	13,6	14	4,9	
Ağız ve Diş sağlığı durumu	İyi	56	94,9	275	96,8	0,341*
	Orta/Kötü	3	5,1	9	3,2	
Kronik hastalık	Evet	9	15,3	20	7,0	0,042*
	Hayır	50	84,7	264	93,0	
Günlük yaşamda kısıtlanma	Evet	10	16,9	20	7,0	0,014
	Hayır	49	83,1	264	93,0	
Bulaşıcı hastalık öyküsü	Evet	5	8,5	6	2,1	0,026*
	Hayır	54	91,5	278	97,9	
ÜSYE öyküsü	Evet	7	11,9	40	14,1	0,652
	Hayır	52	88,1	240	85,9	
ASYE öyküsü	Evet	9	15,3	16	5,6	0,010
	Hayır	50	84,7	268	94,4	
AGE öyküsü	Evet	23	39,0	107	37,7	0,851
	Hayır	36	61,0	177	62,3	
İYE öyküsü	Evet	1	1,7	8	2,8	0,624
	Hayır	58	98,3	276	97,2	

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonları, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonları, AGE: Akut gastroenterit, İYE: İdrar yolu enfeksiyonları, *Fischer'in kesin testi

Tablo 3: En az 12 ay emzirilen 12-24 aylık bebeklerde sağlık sonuçları oranlarının karşılaştırılması

		<12 ay emzirme		≥12 ay emzirme		p-değeri
		n	%	n	%	
Genel sağlık durumu	İyi	109	90,8	212	95,1	0,127
	Orta/Kötü	11	9,2	11	4,9	
Ağız ve Diş sağlığı durumu	İyi	113	94,2	218	97,8	0,081*
	Orta/Kötü	7	5,8	5	2,2	
Kronik hastalık	Evet	13	10,8	16	7,2	0,245
	Hayır	107	89,2	207	92,8	
Günlük yaşamda kısıtlanma	Evet	15	12,5	15	6,7	0,071
	Hayır	105	87,5	208	93,3	
Bulaşıcı hastalık öyküsü	Evet	7	5,8	4	1,8	0,047*
	Hayır	113	94,2	219	98,2	
ÜSYE öyküsü	Evet	17	14,2	30	13,5	0,855
	Hayır	103	85,8	193	86,5	
ASYE öyküsü	Evet	13	10,8	11	5,4	0,064
	Hayır	107	89,2	211	94,6	
AGE öyküsü	Evet	46	38,3	84	37,7	0,904
	Hayır	74	61,7	139	62,3	
İYE öyküsü	Evet	4	3,3	5	2,2	0,390*
	Hayır	116	96,7	218	97,8	

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonları, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonları, AGE: Akut gastroenterit, İYE: İdrar yolu enfeksiyonları, *Fischer'in kesin testi

Tablo 4. Çocukların sağlık durumlarına göre emzirme sürelerindeki ortalama farklılıklar (n=343)

		Emzirme süresi				p-değeri
		Ortalama	Standart sapma	Medyan	IQR	
Genel sağlık durumu	İyi	12,52	0,35	13	9	0,190
	Orta/Kötü	10,59	1,55	11	22	
Ağız ve Diş sağlığı durumu	İyi	12,48	0,35	13	9	0,144
	Orta/Kötü	10	1,75	10,5	9	
Kronik hastalık	Evet	11,38	7,60	12	14	0,323
	Hayır	12,49	6,22	13	9	
Günlük yaşamda kısıtlanma	Evet	9,70	1,25	11,5	8	0,019
	Hayır	12,65	0,35	13	10	
Bulaşıcı hastalık öyküsü	Evet	7,09	1,72	6	10	0,005
	Hayır	12,57	0,35	13	10	
ÜSYE öyküsü	Evet	12,36	0,83	12	9	0,951
	Hayır	12,40	0,38	13	9	
ASYE öyküsü	Evet	10,72	1,53	11	15	0,198
	Hayır	12,53	0,35	13	9	
AGE öyküsü	Evet	12,16	0,55	13	11	0,836
	Hayır	12,54	0,44	13	8	
İYE öyküsü	Evet	12,56	2,12	15	11	0,816
	Hayır	12,39	0,35	13	9	

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonları, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonları, AGE: Akut gastroenterit, İYE: İdrar yolu enfeksiyonları, IQR: Çeyrekler arası aralık

Bu ilişki emzirme süresinin kısalığına bağlanabilirken, mevcut kronik hastalık ve günlük yaşamdaki kısıtlamaların emzirme sürecini sınırlamış olması da mümkün olabilir. Yine de bulgularımız, sağlık sonuçlarını iyileştirmede yaşamın ilk altı ayında emzirmenin önemini göstermektedir.

Bu çalışmada, 12 aydan uzun süre emziren annelerde daha yüksek çocuk sağlık durumu algısı olduğunu gösterdi. Ancak, gözlemlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel anlamlılığın olmaması, çevresel maruziyetler gibi diğer faktörlerin ilk yıldan sonra çocuk sağlığı üzerindeki etkisini yansıtabilir ve bu da ebeveynlerin çocuklarının sağlık durumu hakkındaki olumlu görüşlerini azaltabilir^{15,16}. Altı aydan az emziren annelerin, emzirme süresinin iki yıla kadar olması yönündeki bilinen tavsiye nedeniyle bebeklerinin sağlık durumu hakkında daha olumsuz algılara sahip olması da mümkündür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, en az 12 ay emzirme ile daha az kronik hastalık gelişimi ve günlük kısıtlama öyküsü arasında ilişki görüldü. Literatür taraması, uzun süreli emzirme (>1 yıl) ile bebeklerin sağlığı ve refahı arasındaki ilişkileri araştıran çalışmaların yetersiz olduğunu ortaya koydu. Bu nedenle, konuyu titizlikle araştırmak için prospektif, karma yöntem veya kültürlerarası yaklaşım ile çeşitli metodolojiler uygulayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır¹⁷. Anne sütü, bebeğe bağışıklık sistemini güçlendiren ve bebeği çeşitli bulaşıcı hastalıklardan koruyan temel besinleri ve bağışıklık bileşenlerini sağlar^{18,19}. Li ve ark.²⁰, altı aydan uzun süre emzirmenin, altı yaşına kadar bile daha düşük enfeksiyon riskiyle ilişkili olduğunu göstererek, uzun vadeli sağlık yararları için uzun süre emzirmenin önemini pekiştirmişlerdir Benzer bulgular Victora ve ark.³ tarafından da bildirilmiştir; emzirmenin daha uzun sürmesinin, özellikle erken çocukluk döneminde, çocuklarda enfeksiyon görülme sıklığının daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu yararlı etkiler gelişmiş ve daha az gelişmiş ülkelerde rapor edilmiştir^{10,21}. Bulgularımız en az altı ay emzirilen çocuklarda bulaşıcı hastalık öyküsünde önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Bu bulgu, Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşamın ilk altı ayında yalnızca anne sütüyle beslenmenin bağışıklık fonksiyonunu artırdığı ve bulaşıcı hastalık riskini azalttığı yönündeki önerisiyle uyumludur¹. ASYE'ler önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmekte olup, bebekler ve çocuklar arasında hastaneye yatışların önemli bir oranını oluşturmaktadır⁴. Literatürde formül mama kullanımı ile ASYE'ye bağlı hastaneye yatış sıklığının artması arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir²². Çalışmamızda, uzun süreli emzirme özellikle daha düşük ASYE oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Altı aydan uzun süre emzirilen bebeklerde, daha kısa süre emzirilen bebeklere göre önemli ölçüde daha düşük ASYE oranı görülmüştür. Bu bulgularla uyumlu olarak, Potharajula ve Kadke²³ tarafından yapılan çalışma, emzirme ile çocuklarda hırıltı dahil solunum sorunları riskinin azalması arasında bir korelasyon olduğunu göstererek, anne sütünün

solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu rolünü daha da desteklemektedir. Abdulla ve ark.¹⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, Respiratory Syncytial virüs (RSV) ile ilişkili ASYE ile emzirme arasındaki ilişki araştırılmış ve bebeklerin emzirmemesinin ağır RSV ile ilişkili ASYE ve hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

AGE öyküsü olanlarda emzirme süresinin daha kısa olduğu bulunmuş olsa da, bu fark çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildi. Analiz, İYE öyküsü ile emzirme süresi arasında bir ilişki olmadığını ortaya koydu. Anketin hastane yatışları, hastanede kalış süresi vb. gibi hastalığın ciddiyeti ile ilgili bilgiler yerine son altı aydaki enfeksiyon öyküsünü sorması sonucunda sonuçların etkilenmiş olması olasıdır. Bununla birlikte, AGE ve İYE ile emzirme arasındaki ilişkiyi inceleyen mevcut literatür, bu enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatışlara odaklanmaktadır. Emzirmenin AGE ve İYE nedeniyle hastaneye yatışların azalmasına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir^{3,8,24}. Bu çalışmada gözlemlenen emzirme oranları, genel olarak, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 veya uluslararası oranlara göre nispeten yüksektir; ancak yine de 1 yaşında emzirilen çocuklar için 2030 yılına kadar %80'lik küresel emzirme hedefini karşılamamaktadır^{6,11}. Küresel Emzirme Puan Kartı'nda (2019) belirtildiği gibi, daha fazla fonlama ve iyileştirilmiş politikalar ve programlar yoluyla emzirmeye daha fazla değer verilmesi gerekmektedir⁵. Türkiye'de sosyo-ekonomik, kültürel ve sistemik engeller, emzirmenin nispeten düşük oranlarında önemli bir rol oynamaktadır. Anne eğitimi, istihdamı ve desteği, Türkiye'de emzirme süresini önemli ölçüde etkilemektedir ve bu da toplum düzeyindeki desteğin artırılmasının emzirme uygulamalarını iyileştirebileceğini göstermektedir²⁵⁻²⁷. Baker ve ark.⁷, emzirmenin yaygınlaştırılmasında ebeveyn izin politikaları ve kamuoyu bilinçlendirme kampanyaları gibi yapısal desteklerin rolünü vurgulamaktadırlar, bu aynı zamanda Türkiye'de de emzirme oranlarının artırılmasına yardımcı olacaktır. Emzirme desteğinin ulusal sağlık stratejisine entegre edilmesi, yalnızca anne sütüyle beslenme oranlarını artırarak ve emzirme süresini uzatarak çocuk sağlığı göstergelerinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın belirli sınırlılıkları vardır. Birincisi, çalışmanın kesitsel tasarımı araştırmanın nedensel ilişkiler ileri sürme kapasitesini sınırlamaktadır. İkincisi, anket soruları TÜİK tarafından tasarlanmıştır ve soruların kalitesi bazen araştırılan olguya ilişkin anlayışımızı sınırlamıştır. Örneğin, veri seti örtüşen iki değişken içeriyordu (geçtiğimiz 6 aylık bulaşıcı hastalık ve enfeksiyon hastalıkları geçmişi). Bu nedenle, karışıklığı önlemek için yalnızca bulaşıcı hastalık değişkenini kullandık. Ayrıca, veri setinde yaşın aylara değil yıllara dayalı olarak ölçülmesi nedeniyle yaşa dayalı bir ilişki gösteremedik. Anketle ilgili bir diğer sorun ise veri setindeki çocuk anketinin

hane halkı anketiyle bağlantılı olmamasıydı, bu da bölgesel veya sosyo-ekonomik statüye ilişkin analizimizi sınırladı. Son olarak, hastalık geçmişine ilişkin bilgiler aile raporlarına dayanıyordu, bu da bir miktar öznellik getirmiş olabilir. Yine de veri seti Türkiye'nin temsili bir anketidir, bu da bu çalışmanın güçlü yönlerinden biridir.

SONUÇ

Çalışmamız, özellikle yaşamın ilk altı ayında emzirmenin önemli faydalarını vurgulamaktadır; emzirme, bebek sağlığı sonuçlarının iyileşmesi ve erken çocukluk döneminde hem akut hem de kronik hastalık yükünün azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. En az altı ay emzirilen bebekler daha iyi genel sağlık, daha az kronik hastalık öyküsü ve günlük yaşamda kısıtlamalar ve daha kısa süre emzirilenlere göre daha düşük bulaşıcı ve ASYE insidansı sergilemiştir. Sonuçlar, emzirmenin koruyucu etkilerine ilişkin küresel kanıtlarla uyumlu olup, kamu sağlığı girişimleri aracılığıyla emzirmeyi teşvik etmenin önemini pekiştirmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı, Bilgi Dağıtım ve İletişim Daire Başkanlığı veri setinden anonimleştirilmiş ikincil verilerin kullanımı için onay alındı (karar no: 27964695-622.03-E.9930, tarih: 20.04.2018). Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: Bu çalışma, kesitsel anket tasarımı araştırması kapsamında toplanan TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması-2022 (TSA-2022) verilerine dayanmaktadır. TÜİK her 3 yılda bir anket uygulamaktadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.Ö.A., Dizayn: Ö.Ö.A., İ.K., Veri Toplama veya İşleme: İ.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ö.A., İ.K., Literatür Arama: Ö.Ö.A., İ.K., Yazan: Ö.Ö.A., İ.K.

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

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

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Breastfeeding. 2023. Access date: 2024, December. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
- Hossain S, Mhrshahi S. Exclusive breastfeeding and childhood morbidity: a narrative review. International journal of environmental research and public health 2022;19:14804. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/22/14804>

- Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016;387:475-90.
- Turkish Statistical Institute (TÜİK) (2023). Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>
- World Health Organization. Global breastfeeding scorecard, 2019: increasing commitment to breastfeeding through funding and improved policies and programmes. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-19-22>
- Hacettepe University Institute of Population Studies. (2018). Turkey Demographic and Health Survey. Nutrition of Children and Women. Ankara, Turkey: T.R. Presidency of Turkey Directorate of Strategy and Budget and TÜBİTAK 2019;145-6.
- Baker P, Smith JP, Garde A, Grummer-Strawn LM, Wood B, Sen G, et al. The political economy of infant and young child feeding: confronting corporate power, overcoming structural barriers, and accelerating progress. Lancet. 2023;401:503-24.
- Christensen N, Bruun S, Søndergaard J, Christesen HT, Fisker N, Zachariassen G, et al. Breastfeeding and infections in early childhood: a cohort study. Pediatrics. 2020;146:20191892.
- Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, Philip RK. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. BMJ Global Health 2023;8:e009693.
- Abdulla F, Hossain MM, Karimuzzaman M, Ali M, Rahman A. Likelihood of infectious diseases due to lack of exclusive breastfeeding among infants in Bangladesh. PLoS One. 2022;17:0263890.
- North K, Gao M, Allen G, Lee AC. Breastfeeding in a global context: epidemiology, impact, and future directions. Clin Ther. 2022;44:228-44.
- Wilson K, Gebretsadik T, Adgent MA, Loftus C, Karr C, Moore PE, et al. The association between duration of breastfeeding and childhood asthma outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129:205-11.
- Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. Adv Biomed Res. 2014;3:3.
- Alotiby AA. The role of breastfeeding as a protective factor against the development of the immune-mediated diseases: A systematic review. Front Pediatr. 2023;11:1086999.
- Breton CV, Landon R, Kahn LG, Enlow MB, Peterson AK, Bastain T, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. Commun Biol. 2021;4:769.
- Maurage C. Children's nutrition and health in adulthood. Appetite. 2008;51:22-4.
- Lackey KA, Fehrenkamp BD, Pace RM, Williams JE, Meehan CL, McGuire MA, et al. Breastfeeding Beyond 12 Months: Is There Evidence for Health Impacts? Annu Rev Nutr. 2021;41:283-308.
- Caba-Flores MD, Ramos-Ligonio A, Camacho-Morales A, Martínez-Valenzuela C, Viveros-Contreras R, Caba M. Breast milk and the importance of chrononutrition. Front Nutr. 2022;9:867507.
- Lawrence RA. Biochemistry of human milk. breastfeeding: a guide for the medical profession. Philadelphia: Elsevier. 2022;9:93-144.
- Li R, Dee D, Li C-M, Hoffman HJ, Grummer-Strawn LM. Breastfeeding and risk of infections at 6 years. Pediatrics. 2014;134:13-20.
- Ware JL, Li R, Chen A, Nelson JM, Kmet JM, Parks SE, et al. Associations between breastfeeding and post-perinatal infant deaths in the US. Am J Prev Med. 2023;65:763-74.
- McNiel ME, Labbok MH, Abrahams SW. What are the risks associated with formula feeding? A re-analysis and review. Birth. 2010;37:50-8.
- Potharajula S, Kadke A. Study of correlation between breast feeding and wheezing in children. Int J Contemp Pediatr 2019;6:191-4.
- Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, et al. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization:

- evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). J Pediatr. 2015;166:620-5.
25. Yılmaz T, Dinç H, Günaydın S, Kaçar N. Breastfeeding in Turkey: a systematic review. Clin Exp Health Sci. 2021;11:604-16.
26. Göktepe ST, Öztürk O. Duration of mothers breastfeeding and possible factors affecting it. TJFMPC. 2023;17:470-8.
27. Kök H, Şenol E, Keskindemirci G, Selver MB, Gökçay G. Breastfeeding rates among 4 and 6 month-old Çocuk Dergisi- Journal of Child 2020;20:43-47.

Ek Tablo: Soru ve cevap içerikleri

Soru içerikleri	Cevaplar
Cinsiyet	Erkek/Kadın
Yaş	 (ay)
Emzirme süresi	 (ay)
Çocuğun genel sağlık durumu tanımı	Çok iyi/İyi/Orta/Kötü/Çok kötü
Herhangi uzun süreli (en az altı ay ve daha fazla) hastalık ya da sağlık problemi	Evet/Hayır
Aynı yaştaki çoğu çocuğun normalde yaptığı aktivitelerde sağlık sorunu nedeniyle yaşanan kısıtlama	Ciddi şekilde kısıtlanmış/Kısıtlanmış, ancak ciddi şekilde değil/Hiçbir şekilde kısıtlanmış değil
Çocuğun ağız ve diş sağlığının tanımı	Çok iyi/İyi/Orta/Kötü/Çok kötü
Geçtiğimiz altı ayda herhangi bir bulaşıcı hastalık (Varisella, kabakulak vb.) öyküsü	Evet/Hayır
Son altı ayda herhangi bir üst solunum yolu enfeksiyonu (tonsillit, orta kulak enfeksiyonları, farenjit) öyküsü	Evet/Hayır
Son altı ayda herhangi bir alt solunum yolu enfeksiyonu (zatürre) öyküsü	Evet/Hayır
Son altı ayda herhangi bir ishal geçmişi	Evet/Hayır
Son altı ayda herhangi bir idrar yolu enfeksiyonu geçmişi	Evet/Hayır



Deneysel Arteriyovenöz Fistüller için Melatonin İçeren Matriks Geliştirilmesi ve Etkinliğinin Araştırılması

A Novel Approach for Arteriovenous Fistula Maturation; Effects of Melatonin Loaded PLGA Nanofibers in Rats

İD Damla AYKORA¹, İD Serpil ŞAHİN², İD Cemre AYDEĞER¹, İD Özden YÜLEK³, İD Sevil ALKAN⁴, İD Ayhan ORAL⁵, İD Muhammad Umar JAJERE¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

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

⁴Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizikokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Amaç: Arteriyovenöz fistül (AVF), periferik bir ven ve bir arterden erişilen bir kanülasyon yöntemidir. AVF, kronik böbrek hastalığı hastalarının hemodiyaliz alabilmeleri için vasküler erişim sağlar. AVF cerrahi müdahale ile oluşturulabilir ve hızlı iyileşme için arteriyel-venöz dolaşımı kolaylaştırır. Ancak AVF'nin olgunlaşması, sirkülasyonun ve hemodiyalizin devamı için optimum akış hızına izin veren venöz proliferasyona ve lümen çapına bağlıdır. Birçok beklenmedik durum nedeniyle, AVF'lerin olgunlaşmaması hemodiyalizin etkinliğini sınırlar, bu nedenle hastaların AVF kanülasyonu için başka bir ameliyat olması gerekir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, antioksidan, anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri olduğu bilinen melatoninin (MT) etkilerinden yararlanarak yeni bir teknikle AVF'lerin daha uzun süre ve daha etkin kullanımını sağlamayı amaçladık. Bu amaçla ilk olarak elektrospinning yöntemi ile polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) nanofiber membranlar geliştirilmiştir. Daha sonra PLGA içine MT yüklenmiş ve karakterize edilmiştir. Biyobozunum ve ilaç salınım profilleri analiz edilmiştir. Wistar Albino erkek sıçanlarda (n=18) bir *in vivo* çalışma gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar rastgele üç deney grubuna ayrılmıştır; sırasıyla Sham, PLGA ve MT/PLGA (n=6). Tüm gruplarda genel anestezi altında karotis arter ve jugular ven arasında AVF modeli oluşturulmuştur. Sham grubuna herhangi bir tedavi veya biyomateriyal uygulaması yapılmadı. Geliştirilen membranlar PLGA ve MT/PLGA gruplarındaki AVF'lerin üzerine yerleştirildi. Tüm sıçanlar deneyin 28. gününde sakrifiye edildi. Tüm hayvanların anastomoz bölgeleri histopatolojik analiz için toplandı.

Bulgular: Sonuçlarımıza göre, MT/PLGA grubunda histopatolojik olarak vasküler proliferasyon ve fibroblastik hücre çoğalması açısından değerlendirildiğinde matürasyon düzeyinin Sham grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı belirlendi (p<0,05).

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler MT/PLGA nanofiblerinin erken AVF olgunlaşması için umut verici bir materyal olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyovenöz fistül, melatonin, PLGA, biyoyoumlu materyaller, matürasyon, venöz proliferasyon

ABSTRACT

Aim: Arteriovenous fistula (AVF) is a cannulation method that is accessed by a peripheric vein and an artery. AVF provides vascular access for chronic kidney disease patients so they can receive hemodialysis. AVF could be created by surgical intervention and facilitates arterial to venous circulation for rapid recovery. However, AVF maturation depends on venous proliferation and luminal diameter which allows the optimum flow rate for continuing circulation and hemodialysis. Due to multiple unexpected conditions, non-maturation of AVFs limits the efficacy of the hemodialysis so patients must receive another surgery for AVF cannulation.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serpil ŞAHİN, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

E-posta: serpilsahin@comu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6094-4754

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 0000-0001-8158-4594

Atıf/Cite this article as: Aykora D, Şahin S, Aydeğer C, Yülek Ö, Alkan S, Oral A, et al. A novel approach for arteriovenous fistula maturation; effects of melatonin loaded PLGA nanofibers in rats. Nam Kem Med J. 2025;13(2):141-148



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi 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.

Materials and Methods: In this study, we aimed to utilize the effects of melatonin (MT), which is known to have antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic effects, to provide longer and more effective use of AVFs via a novel technique. For this purpose, firstly by electrospinning method, polylactic-co-glycolic acid (PLGA) nanofiber membranes were developed. After MT is loaded into the PLGA and characterized. Biodegradation and drug release profiles were analyzed. An *in vivo* study was performed in Wistar Albino male rats (n=18). Rats were randomly divided into three experimental groups; Sham, PLGA, and MT/PLGA respectively (n=6). AVF model was established in all groups between arteria carotica and vena jugularis under general anesthesia. The Sham group did not receive any treatment or biomaterial application. The developed membranes were placed onto the AVFs in PLGA and MT/PLGA groups. All rats were sacrificed on the 28th of the experiment. The anastomosis sites of all animals were harvested for histopathological analysis.

Results: Our results showed MT/PLGA group indicated increased maturation levels compared to Sham group (p<0.05).

Conclusion: The results showed that PLGA/MEL may be a promising material for early AVF maturation.

Keywords: Arteriovenous fistula, melatonin, PLGA, biocompatible materials, maturation, venous proliferati

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tedavisi erken dönemde öncelikle mevcut böbrek fonksiyonunu korumaya yönelik olup diyet, yeterli sıvı alımı, anjiyotensin inhibitörlerinin kullanımı gibi medikal tedaviler, yaşam tarzının değiştirilmesi, fiziksel aktivitenin artışı gibi yöntemleri içermektedir. İleri dönem böbrek yetmezliğinde ise başlıca hemodiyaliz, periton diyalizi tedavileri uygulanırken, böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği hastalarının son çaresi durumundadır¹. Küresel Tanı Yüğü 2017 verilerine göre, KBH dünya genelinde yaklaşık 700 milyon kişiyi etkilemektedir. Hasta sayısındaki aşırı artış ve organ bağışçısı eksikliği nedeniyle, KBH hastaları ancak hemodiyaliz ile hayatta kalabilmektedir². Hemodiyaliz, KBH hastaları için dolaşımdaki kandaki mineralleri dengelemek ve kan basıncını kontrol etmek için vazgeçilmezdir³. Uzun süreli hemodiyaliz için hastaların arteriyovenöz fistül (AVF) adı verilen bir venöz hatta arterler arasında kurulan kalıcı vasküler erişime ihtiyacı vardır. AVF, uzun süreli hemodiyaliz hastaları için en yaygın kanülasyon yöntemidir⁴. Primer maturasyon yetmezliği, iç remodeling ve lümen darlığı nedeniyle AVF kullanımının ana sınırlayıcı faktörüdür. Önceki çalışmalar, 2 mm'nin altındaki ven lümenal çapının bozulmaya yatkın olduğunu iddia etmiştir. Buna ek olarak, ven çapının anastomoz arter çapından daha yüksek olması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir⁵. Bu nedenle, AVF'nin uzun süreli kullanımı için erken olgunlaşma acildir. Aksi takdirde, hastalar hemodiyaliz tedavisi için bir AVF kanülasyonu daha yaptırmak üzere birkaç ameliyat geçirmek zorunda kalmaktadır.

AVF'lerin olgunlaşmaması çoğunlukla oksidatif stres, enflamasyon veya hipoksiden oluşan altta yatan patolojik mekanizmalar nedeniyle damar intimasının kalınlaşmasına bağlıdır ve bu da düz kas hücrelerinin bol miktarda göçüne ve çoğalmasına ve hücre dışı matris birikimine neden olur⁶. Yapılan araştırmalar AVF başarısızlığının çoğunlukla ameliyat sonrası erken haftalarda ortaya çıktığını bildirmiştir⁷. Yaklaşık 4 ila 6 hafta civarında, kan akışı 500 mL/dakikadan düşükse ve damar çapı 4 mm'nin altındaysa, yeni bir AVF erişiminin yeniden kurulması için acilen yeniden ameliyat gerekir⁸. Bu

nedenle, başarılı bir AVF kanülasyonunun oluşturulması kadar AVF olgunluğunun sağlanması da uzun süreli hemodiyaliz için gereklidir. Gelişen cerrahi teknikler ve yeni farmakoterapi ajanları kullanılmasına rağmen, AVF başarısızlığını önlemek için altın standart yöntem mevcut değildir. Bu nedenle, bu çalışmada AVF'nin erken olgunlaşmasını ve arter ile ven arasındaki yetersiz kan akışının önlenmesi için stenozdan kaçınmayı amaçladık.

Bu noktada, doku mühendisliği biyoyumluluk özellikleri ile çeşitli patolojilerin tedavisi için umut verici sonuçlar sunmaktadır⁹. Sentetik polimerler, doku mühendisliği çalışmaları alanında en yaygın kullanılan taşıyıcılardır. Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) çeşitli ajanları, hücreleri veya molekülleri taşımak için tercih edilen sentetik polimerlerden biridir. Hücre göçünü, çoğalmasını ve yapışmasını aktive edebilen laktik asit ve glikolik asitten oluşur¹⁰. Biyoyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliği nedeniyle PLGA, doku iyileşmesi veya rejenerasyonu için faydalı etkiler sağlar¹¹. Çalışmamızda melatonin (MT) yüklenen PLGA nanofiblerinin AVF matürasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. MT yüklenen PLGA biyomateryalleri doku mühendisliği alanında sıklıkla tercih edilmektedir. MT ve PLGA Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı moleküller olduğundan klinik translyona oldukça uygun olduğu belirtilmektedir¹²⁻¹⁴. Bunun yanında MT'nin anti-enflamatuvar ve antioksidan özellikleri birçok patogenezin tedavisinde, tedaviyi güçlendiren nitelik kazandırmaktadır¹⁵. Öte yandan PLGA'nın da hücrelerin ekstraselüler matriksini taklit eden özelliği bu sinerjiyi güçlendirmekte ve deneysel çalışmalarda çeşitli olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır¹⁶.

MT, tüm hücre kompartmanlarının etkilerini göstermesine izin veren hidrofilik bir yapıya sahip, epifizden salgılanan bir hormondur. MT antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri iyi bilinmektedir^{17,18}. Ayrıca, MT'nin iNOS ve eNOS sentezini azaltarak ve anjiyogenezi artırarak kardiyovasküler sistem üzerinde iyileştirici etkileri vardır¹⁹. MT'nin kontrollü salım çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır¹⁵. Bunların nedenleri arasında MT'nin oral veya paranteral kullanımının karaciğerden

ilk geçişte etkisini sınırlaması ve yeterli biyoyararlanım elde edilememesi gösterilebilir²⁰.

MT yüklü PLGA nanoliflerinin uygulandığı deneysel abdominal adezyon modelinde, MT yüklü nanoliflerin erken dönemde adezyonu önlediğini, enflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve fibrozisi azalttığı belirtilmiştir²¹. Radyasyonla indüklenen akciğer hasarı üzerine MT yüklü PLGA nanopartiküllerinin etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise ratlarda akciğer enflamasyonunu ve apoptozisi azalttığı belirtilmiştir²². Karbon tetraklorid ile indüklenen karaciğer hasarı üzerine MT yüklü PLGA biyomateryallerinin uygulandığı deneysel *in vivo* bir çalışmada, MT'nin karaciğer üzerine koruyucu etkiler gösterdiği, toksisitenin oluşturduğu olumsuz etkileri azalttığı görülmüştür²³.

Bu çalışmada MT'nin, AVF oluşturulan anastomoz bölgesine kontrollü salım uygulaması ile AVF'nin matürasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, MT yüklü PLGA'nın AVF bölgesine lokal olarak kontrollü salımına ilişkin ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Biyomateryal Üretimi

PLGA Nanoliflerin Üretilmesi

Optimum biyolojik bozunmayı elde etmek için PLGA nanoliflerini optimize etmek üzere PEG6000 kullanılmıştır. Bu amaçla, nanolifler 0,8 mL/saat akış hızı, 20 cm mesafe ve 20 kV voltajda elektrospinning ile geliştirilmiştir²¹. Bu amaçla kullanılan elektrospinning yöntemi hazırlanan solüsyonun bir enjektör yardımı ile Taylor Konisi olarak bilinen toplayıcı bir yüzeye püskürtülmesi ve kalınlığı yaklaşık 1 mm'den az olan nanolif membranlar elde edilmesini sağlayan yöntemdir²⁴. Tüm hazırlama prosedürleri MT ağırlık kaybını önlemek için kırmızı ışık altında gerçekleştirilmiştir.

MT Yüklü PLGA Nanoliflerinin Üretilmesi

Nanoliflere yüklenen MT dozu PLGA nanoliflerinin ağırlıkça %50'si MT olacak şekilde başlanmış ve homojen lif dağılımı elde edilinceye kadar sürdürülmüştür. Nihai bileşim içerisindeki MT dozu sıçanlara uygulanacak olan 1x3 cm şeklindeki dikdörtgen materyalde 1 mg MT olacak şekilde optimize edildi.

MT Yüklü Nanoliflerin Biyobozunum Profilinin Belirlenmesi

MT yüklü PLGA nanoliflerin biyobozunumu erken dönemde AVF matürasyonu sağlamak üzere 28 günde en az %90 biyobozunuma uğrayacak şekilde optimize edildi. Bu amaçla hazırlanan MT yüklü PLGA nanolifleri öncelikle 10 mL fosfat tamponlu salin (PBS) (0,1M, pH 7,4) içinde inkübe edildi. Biyobozunum eğrisinin çizdirilmesi için materyal 30 güne kadar

takip edildi. Her 3 saatte bir PBS yeni solüsyon ile değiştirildi. Tüm numuneler 24 saatte bir tartılmış ve ağırlık kaybı yüzde (%) olarak hesaplanmıştır²⁵.

İlaç Salım Profilinin Belirlenmesi

İlaç salım değerlendirmesi için, MT yüklü PLGA nanofiberler 50 mL pH 7.4 PBS'ye maruz bırakılmıştır. MT salınımı 300-190 nm dalga boyunda UV spektrofotometre (Shimadzu, Japonya) ile 3 saatlik periyotlarla takip edilmiştir²⁶.

In vivo Deneyler

Hayvan Materyali

Tüm deneysel çalışmalar Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (karar no: 2022/01-03, tarih: 21.01.2022) onay alınmıştır. Bu çalışmada 18 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan (3-4 aylık; 250-300 g) kullanılmıştır. Sıçanlar 22±2 °C, 12 saat karanlık/aydınlık döngüsünde barındırıldı. Sıçanlar ad-libitum ile beslendi ve suya serbest erişimleri sağlandı. Tüm prosedürler "Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımına İlişkin Kılavuz" a uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar aşağıdaki gibi rastgele üç gruba (n=6) ayrılmıştır;

Sham (n=6): Karotis arter ile jugular ven arasında AVF modeli oluşturuldu. Cerrahi bölge ve anastomoz hattı 100 IU/mL heparin ile yıkandı.

PLGA (n=6): Karotis arter ile jugular ven arasında AVF modeli oluşturulduktan sonra. Cerrahi alan ve anastomoz hattı 100 IU/mL heparin ile yıkandıktan sonra anastomoz bölgesi saf PLGA matriks ile kaplandı.

MT/PLGA: (n=6): Karotis arter ile jugular ven arasında AVF modeli oluşturulduktan sonra. Cerrahi bölge ve anastomoz hattı 100 IU/mL heparin ile yıkandıktan sonra anastomoz bölgesi saf MT/PLGA matriks ile kaplandı.

Cerrahi Prosedür

AVF daha önce tarif edildiği şekilde oluşturulmuştur²⁷. Kısaca, tüm sıçanlar intraperitoneal yoldan ketamin (70 mg/kg) ve ksilazin (7 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezide alındı. Boyun derisi tıraş edildikten sonra sağ boyunda bir insizyon yapıldı. Submandibular doku ve kaslar klemplendi ve juguler ven görüldü. Masif kanamayı önlemek için tüm damar dalları 6.0 prolın sütür ile bağlandı. Daha sonra juguler ven 100 IU/mL heparin içeren serum fizyolojik ile yıkandı. Tüm ameliyat loop gözlük ile yapıldı. Daha sonra karotis arter diseke edildi ve klemplendi. Karotis arterin orta noktasından minimal bir insizyon yapıldı ve ardından jugular ven ucu ile birleştirildi ve 8.0 prolın ile dikildi. Kan akışı intravasküler kanül ile gözlemlendi. Biyomateryal grubunda anastomoz etrafına 1x3 cm'lik dikdörtgen şeklinde membranlar kaplandı (Şekil 1). AVF

modeli Sham grubunda da oluşturuldu ancak herhangi bir biyomateryal verilmedi. Tüm sıçanlar daha sonra derlenmeye alındı ve hipovolemik şoku önlemek için %0,9 NaCl uygulandı.

Deneyin 28. gününde, tüm sıçanlar genel anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Anastomoz hatları histopatolojik analiz için hemen toplandı ve analize kadar %10 tamponlu formaldehit içinde tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Histopatolojik Analiz

Ötenazi sonrası genel anestezi altında elde edilen AVF bölgesi örnekleri paraformaldehit içinde 48 saat bekletilmiştir. Daha sonra gece boyunca su altında yıkandı ve artan alkol serilerine maruz bırakıldı. Son olarak, örnekler şeffaflık için 3 kez tolüen ile yıkandı ve parafine gömüldü (Slee, MPS, Mainz, Almanya). Parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alındı ve kit protokolüne göre hematoksilin-eozin boyama ile boyandı. Boyanan slaytlar Olympus BX40 (Olympus, Japonya) mikroskobu ile vasküler proliferasyon, fibroblastik hücre çoğalması ve fibrozis parametreleri açısından (0=yok, 1=az, 2=orta, 3=çok) gruplara kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi²⁸. Vasküler proliferasyon ve fibroblastik hücre skorları birlikte matürasyon skoru olarak kabul edilerek istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Elde edilen veriler SPSS 24.0 paket programı kapsamında analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık Kruskal-Wallis, iki grup karşılaştırmalar ise post-hoc Tukey HSD testleri ile belirlendi. İstatistiksel anlam $p<0,05$ olarak kabul edildi. Veriler (ortalama $\pm$ standart sapma) ile özetlendi.

BULGULAR

Çalışma bulgularımız materyal karakterizasyonunu ve *in vivo* sıçanlardan elde edilen AVF anastomoz hattında

gerçekleştirilen doku analizleri sonuçlarını kapsamaktadır. Tüm çalışma boyunca sıçan kaybı olmamıştır.

In vitro ve *in vivo* Biyobozunma Bulguları

In vitro biyolojik bozunma, analizin 28. gününde yaklaşık %85-90 oranında tamamlanmıştır. *In vivo* makroskopik gözlem ile, PLGA grubundan 2 hayvanda implante edilen biyomateryalin tamamen bozulmadığı görülmüştür.

In vitro İlaç Salım Profili Bulguları

In vitro ilaç salım analizine göre PLGA ve MT, 220 nm dalga boyunda neredeyse aynı zaman noktasında salınmıştır.

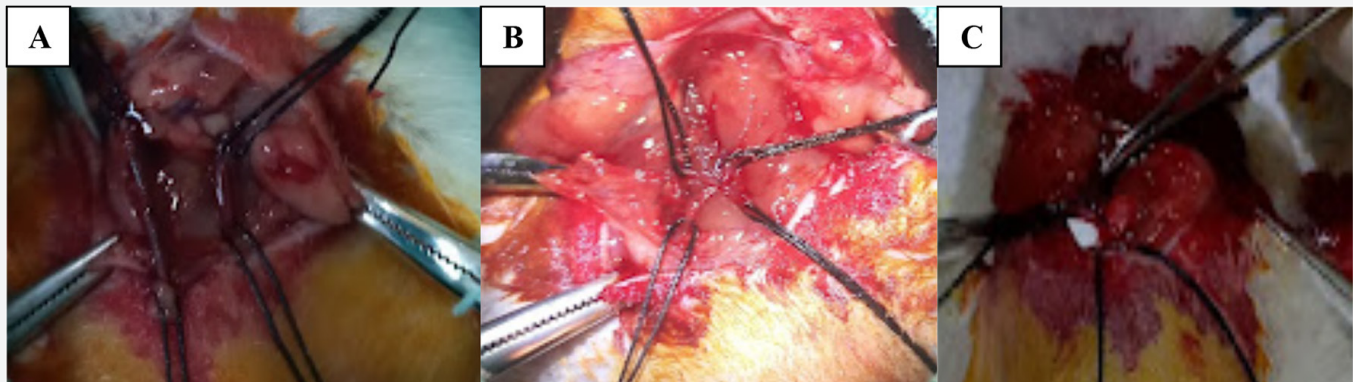
Hematoksilen-eozin Boyama Bulguları

Hematoksilen-eozin boyama sonuçları ile vasküler proliferasyon ve fibroblastik hücre çoğalması parametreleri matürasyon düzeyi olarak değerlendirildi. Yapılan histopatolojik skorlamaya göre MT/PLGA ($3,67\pm0,25$) grubunda Sham grubuna göre anlamlı düzeyde bir artış belirlendi ($p<0,05$). Öte yandan MT/PLGA grubu ile PLGA ($3,16\pm0,65$) grubu arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p>0,05$). Bununla beraber Sham ($2,4\pm0,4$) ve PLGA grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 2 ve 3). Bu incelemelere ait veriler Tablo 1'de verildiği şekildedir.

Histopatolojik olarak incelenen diğer bir parametre ise fibrozisti. Elde edilen sonuçlara göre MT/PLGA ($1,25\pm0,25$), PLGA ($0,83\pm0,40$) ve Sham ($0,2\pm0,2$) grupları arasında fibrozis açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İşlevsel bir vasküler erişim, terminal dönem KBH yaşam çizgisidir. Bu amaçla yaygın olarak bir arter ve ven bileşkesi oluşturularak AVF anastomozları kullanılmaktadır. Bununla birlikte AVF'lerin hemodiyaliz öncesi ve sonrası başarısız olma eğilimi kalıcı bir vasküler erişimin sağlanmasını olanaksız kılmaktadır²⁹. Vasküler



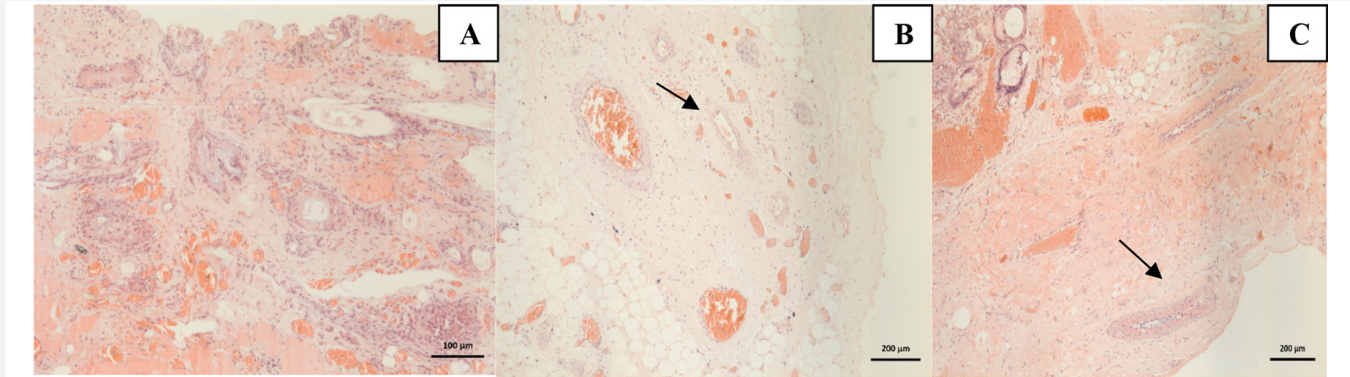
Şekil 1. Cerrahi prosedürün gerçekleştirilmesi. (A) Juguler ven ve Carotid arterin ekartasyonu (B) AVF'nin gerçekleştirilmesi, (C) biyomateryalin uygulanması

AVF: Arteriyovenöz fistül

matürasyonun gerçekleşmemesi terminal dönem böbrek hastalarının morbidite riskini önemli ölçüde artırmaktadır³⁰. Bu nedenle uzun süreli kullanılabilen ve işlevsel bir vasküler erişim sağlamak üzere yeni cerrahi yöntemlere ek olarak matürasyonun hızlı sağlanması ve kalıcılığı için destekleyici uygulamalara olan acil ihtiyacın önemi artmıştır. Bu amaçla çalışmamızda MT yüklenen PLGA nanoliflerinin AVF matürasyonu üzerine

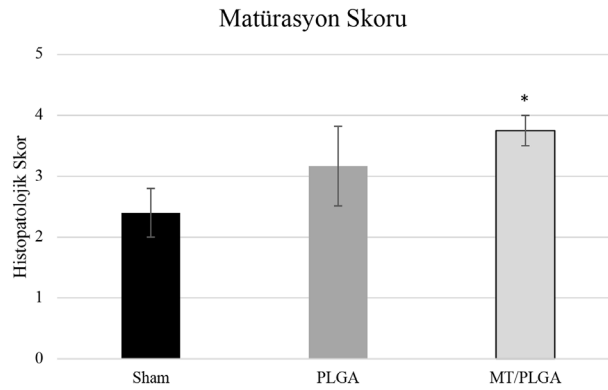
etkinliği incelenerek, başarılı ve kalıcı bir vasküler erişim için yeni bir metot geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Kontrollü salım çalışmalarında üretilen biyomateryalin patolojik mekanizmanın iyileşme sürecine uygun olarak optimize edilmesi mümkündür. Bu amaçla çeşitli sentetik veya doğal kaynaklı polimerik malzemeler kullanılmaktadır^{31,32}.



Şekil 2. Hematoksilen-eozin boyama sonuçları. Siyah oklar damarların yeniden şekillendiğini ve vasküler proliferasyonu göstermektedir (A) Sham, (B) PLGA, (C) MT/PLGA

MT/PLGA: Melatoninin/Polilaktik-ko-glikolik asit



Şekil 3. Histopatolojik değerlendirmede vasküler proliferasyonu ve fibroblastik hücre çoğalması değerlendirmelerine bağlı yapılan matürasyon skorunun istatistiksel grafik gösterimi (*p<0,05)

MT/PLGA: Melatoninin/Polilaktik-ko-glikolik asit

Tablo 1. Gruplara göre matürasyonu skoru ve fibrozis değerlendirmesi

Sham			PLGA			MT/PLGA		
Sıçan no	Matürasyon skoru	Fibrozis	Sıçan no	Matürasyon skoru	Fibrozis	Sıçan no	Matürasyon skoru	Fibrozis
1	1	0	1	3	0	1	4	1
2	2	0	2	3	0	2	3	1
3	2	1	3	1	2	3	4	1
4	0	1	4	2	0	4	4	1
5	2	1	5	1	0	5	3	2
6	1	0	6	3	2	6	4	1

MT/PLGA: Melatoninin/Polilaktik-ko-glikolik asit

Son yıllarda doku mühendisliği alanında geliştirilen biyomateryaller ile birçok hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere deneysel süreçleri başarı ile tamamlayan biyomateryaller bulunmaktadır. Bunlar arasında sentetik biyomateryaller immünojenite göstermemelerinden dolayı daha çok tercih edilir olmuştur. Bunlar arasında PLGA, biyouyumlu, biyobozunur ve ekstraselüler matriksi taklit edebilme yeteneği, diğer doğal ve sentetik polimerlere oranla daha yüksek olması dolayısı ile daha çok tercih edilmektedir³³. PLGA, FDA onaylı polimerik bir malzemedir ve biyouyumluluk, biyobozunurluk ve ekstraselüler matriks taklit etme özelliklerine bağlı olarak doku mühendisliği alanında yaygın olarak kullanılan sentetik bir polimer türüdür³⁴. PLGA antiadeziv etkiler sağlar ve birkaç farklı molekül ve ajanın yüklenmesi için iyi bir seçimdir³⁵. PLGA nanoliflerinin biyolojik bozunması, spesifik doku iyileşmesinin gereksinimlerine göre optimize edilebilir³⁶⁻³⁸. Çalışmamızda PLGA nanoliflerin örtücü membran şeklinde bir yapıya sahip olacak şekilde geliştirilmesini amaçladık. Bu amaçla AVF matürasyonu ve vasküler proliferasyonun sağlanması için MT içeren ve MT'nin kontrollü salgılanmasını sağlayan biyobozunur bir bariyer üretilerek, *in vitro* salınım ve bozunma profili ile *in vivo* etkinliği belirlenmiştir. Bu amaçla öncelikle PLGA nanolifler üretilerek, 1x3 cm² başına 1 mg MT içeren bir matris geliştirildi. Bu matriks üzerinde yapılan *in vitro* deneyler ile MT salınımı ve kütlesinin biyobozunumu araştırılmıştır. *In vitro* çalışmalar sonucunda nanoliflerin 28. günde kütlelerinin %85-90'ını kaybettikleri ortaya konmuştur.

AVF anastomozlarının matürasyonu, vasküler onarım, neointimal hiperplazi ve enflamasyon gibi süreçlerin dahil olduğu kompleks basamakları içermektedir. Bu süreçlerde AVF'nin başarısı vasküler proliferasyon ve hızlı fibroblastik hücre çoğalmasına bağlıdır. Vasküler proliferasyon ve fibroblastik hücre çoğalması süreçleri baskılandığı durumlarda anormal vasküler remodeling görülür. Bu da primer vasküler erişim başarısızlığına yol açar³⁹. Bu nedenle vasküler proliferasyonun ve fibroblastik hücre çoğalmasının AVF anastomoz hattında sağlanması kritiktir. Çalışmamızın *in vivo* kısmında, sıçanlardan alınan doku örneklerinde hematoksilen-eozin boyama ile histopatolojik incelemeler yapıldı. Hematoksilen-eozin boyama sonuçları ile vasküler proliferasyon ve fibroblastik hücre çoğalması parametreleri matürasyon düzeyi açısından değerlendirildi. Yapılan histopatolojik skorlamaya göre MT/PLGA grubunda Sham grubuna göre anlamlı düzeyde bir artış belirlendi ($p<0,05$). MT yüklü PLGA nanoliflerinden 28 gün süre ile kontrollü salımı gerçekleşen MT'nin vasküler proliferasyonu sağladığı ve fibroblastik hücre çoğalmasını artırarak, AVF matürasyonunu desteklediğini söylemek mümkündür. Yapılan çalışmalar MT'nin vasküler proliferasyonu düz kas hücrelerinin anormal çoğalmasını baskılayarak düzenlediği belirtilmiştir^{40,41}. Çalışmamızın histopatolojik bulguları MT'nin vasküler proliferasyonu AVF matürasyonu sağlamak üzere artırdığını ve

intimal hiperplaziyi de engellediğini gösterdiği düşündürmüştür. MT'nin bu etkiyi damar düz kası üzerinde nitrik oksit salımının artışı sağlayarak ve oksidatif stresi azaltarak gerçekleştirmiş olduğu muhtemeldir⁴². Fakat çalışmamızda bu yönde bir sinyal yolağı veya moleküler mekanizma incelenmemiştir.

Doku mühendisliği çalışmaları arasında güncel literatüre bakıldığında AVF anastomozlarının matürasyonunun sağlanması üzere yapılan biyomateryal çalışmalarında da kontrollü salım yapılan ajanlar intimal hiperplaziyi baskılamak ve vasküler proliferasyonu artırmak üzere kullanılmıştır. Bu çalışmalardan birinde damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) yüklü PLGA nanoliflerinin vasküler olgunluk etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, VEGF ve PDGF yüklü PLGA nanoliflerinin deneyin ilk 21 gününde vasküler olgunluğu artırdığını göstermiştir⁴³. Başka bir çalışmada farelerde subkutan damar oluşumunu incelemek üzere, anjiyojenik faktör yüklü PLGA nanolifleri farelere subkutan olarak implante edilmiştir. AVF oluşturulan sıçanlara nitrik oksit salan nano matris jel uygulaması, dışa doğru yeniden şekillenme için daha iyi sonuçlar sağlamış ve 28 günde intimal hiperplaziyi inhibe etmişti⁴⁴. Rapamisin yüklü nanofibröz membranlar, AVF anastomozu yapılan bir hayvan modelinde materyalin olgunlaşma etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Dört hafta sonra anastomoz bölgeleri hasat edilmiş ve ileri analiz için değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda rapamisin yüklü nanofibröz membranların intimal hiperplaziyi azalttığı ve AVF olgunlaşmasını kolaylaştırdığı belirtilmiştir⁴⁵. Çalışmamızdan elde edilen bulgular MT yüklü PLGA nanoliflerinin 28. günde vasküler proliferasyonu artırarak AVF matürasyonunu sağladığını söylemek mümkündür. MT'nin AVF hattında 28 gün boyunca biyouyumlu bir biyomateryal ile sürekli salınımının sağlanması anti-enflamatuvar ve antioksidan etkilerinin yanında vasküler proliferasyona katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda MT yüklü PLGA nanoliflerinin AVF matürasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi üzere araştırılan bir başka parametre de fibrozisdi. Fibrosiz damar intimasında ekstrasellüler kolajen matriksin birikimidir⁴⁶. AVF fistül matürasyonu için medial fibrozisin varlığı anastomozun başarısını ne ölçüde gösterdiği literatürde hala bir tartışma konusudur. Arteriyel fibrozisin ve venöz fibrozisin artışının AVF matürasyonunun başarısını sağladığını gösteren çalışmalar ve fibrozis artışının AVF immatürasyonuna neden olduğunu gösteren çalışma sonuçları bulunmaktadır^{47,48}. Çalışmamızda damar kesitlerinden yapılan fibrozis değerlendirmeleri açısından deney grupları arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Çalışmamızda MT yüklü PLGA nanoliflerini AVF hattı etrafında bir örtü malzemesi olarak kullandık. Sonuçlarımız, MT'nin yeniden şekillenmenin erken aşamalarında vasküler olgunluğu artırdığını ortaya koydu. Ayrıca, MT'nin mükemmel

antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri ile cerrahi bölgede ve anastomoz hattında oksidatif ve enflamatuvar hasarları önleyerek matürasyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. PLGA'nın vasküler doku mühendisliğinde farklı ajanların yüklenmesi için iyi bir seçenek olduğu görülmektedir.

Özetle, projemizde geliştirilen MT yüklü PLGA biyomateryalinin hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde vasküler proliferasyon sağlayarak 28. günde AVF olgunlaşmasını başlattığı gözlenmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda biyomateryal üretimi, optimizasyonu yapılarak, *in vivo* deneyler ile üretilen biyomateryalin AVF matürasyonu üzerine etkinliğini incelenmiştir. Çalışmamızda sadece anastomoz hattından elde edilen dokudan histopatolojik analiz yapılmıştır. Bununla birlikte MT'nin hangi moleküler sinyal mekanizması ile bu etkileri ortaya koyduğu belirlenmemiştir.

SONUÇ

Ayrıca MT yüklü PLGA nanofiblerinin bozunumu sonrasında biyolojik bozunum sadece makroskopik olarak belirlenmiştir. Daha ileri araştırmalar ve deney planlaması ile bu kısıtlılıkların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik onay Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (karar no: 2022/01-03, tarih: 21.01.2022) alınmıştır.

Hasta Onayı: Tüm prosedürler Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımına İlişkin Kılavuz' a uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.A., S.Ş., C.A., S.A., M.U.J., Konsept: A.O., S.S., Dizayn: A.O., D.A., Veri Toplama veya İşleme: S.S., D.A., C.A., Analiz veya Yorumlama: Ö.Y., C.A., Literatür Arama: D.A., Yazan: D.A.

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

Finansal Destek: Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneyel Araştırmalar Koordinasyon Birimi tarafından THD-2022-3967 proje numarasıyla desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;81:351-62.

- Carminatti M, Tedesco-Silva H, Silva Fernandes NM, Sanders-Pinheiro H. Chronic kidney disease progression in kidney transplant recipients: a focus on traditional risk factors. *Nephrology (Carlton).* 2019;24:141-7.
- Jadoul M, Aoun M, Masimango Imani M. The major global burden of chronic kidney disease. *Lancet Glob Health.* 2024;12:e342-e343.
- Manov JJ, Mohan PP, Vazquez-Padron R. Arteriovenous fistulas for hemodialysis: brief review and current problems. *J Vasc Access.* 2022;23:839-846.
- Fila B, Ibeas J, Tey RR, Lovčić V, Zibar L. Arteriovenous fistula for haemodialysis: the role of surgical experience and vascular access education. *Nefrologia.* 2016;3689-94.
- Farrington CA, Cutter G, Allon M. Arteriovenous fistula nonmaturation: what's the immune system got to do with it? *Kidney360.* 2021;2:1743.
- Sabiu G, Gallieni M. Pathophysiology of arteriovenous fistula maturation and nonmaturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;18:8.
- Gameiro J, Ibeas J. Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: a narrative review. *J Vasc Access.* 2020;21:134-47.
- Thomas AC, Campbell GR, Campbell JH. Advances in vascular tissue engineering. *Cardiovascular Pathology.* 2003;12:271-6.
- Han J, Lazarovici P, Pomerantz C, Chen X, Wei Y, Lelkes PI. Co-electrospun blends of PLGA, gelatin, and elastin as potential nonthrombogenic scaffolds for vascular tissue engineering. *Biomacromolecules.* 2011;12:399-408.
- Jeong SI, Kim SY, Cho SK, Chong MS, Kim KS, Kim H, et al. Tissue-engineered vascular grafts composed of marine collagen and PLGA fibers using pulsatile perfusion bioreactors. *Biomaterials.* 2007;28:1115-22.
- Gökçe ON, Aykora D, Danışman M, Demircan N, Ermiş H, Gürbüz M. Development of melatonin-embedded PLGA-PEG6000 nanofiber biomaterial, and investigation of the effects on abdominal adhesion formation. 2023;39:63-75.
- Lv N, Hou M, Deng L, Hua X, Zhou X, Liu H, et al. A sponge-like nanofiber melatonin-loaded scaffold accelerates vascularized bone regeneration via improving mitochondrial energy metabolism. *Mater Today Bio.* 2024;26:101078.
- Wang S, Li J, He Y, Ran Y, Lu B, Gao J, et al. Protective effect of melatonin entrapped PLGA nanoparticles on radiation-induced lung injury through the miR-21/TGF-β1/Smad3 pathway. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;602:120584.
- Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mihanfar A, Yousefi B, Majidinia M. Nanotechnology-based advances in the efficient delivery of melatonin. *Cancer Cell Int.* 2022;22:1-11.
- Guzmán-Soria A, Moreno-Serna V, Canales DA, Garcia-Herrera C, Zapata PA, Orihuela PA. Effect of Electrospun PLGA/Collagen scaffolds on cell adhesion, viability, and collagen release: potential applications in tissue engineering. *Polymers.* 2023;15:1079.
- Lee S, Kim HJ, Cho HB, Kim HR, Lee S, Park JI, et al. Melatonin loaded PLGA nanoparticles effectively ameliorate the in vitro maturation of deteriorated oocytes and the cryoprotective abilities during vitrification process. *Biomater Sci.* 2023;11:2912-23.
- Jarrar H, Çetin Altındal D, Gümüşderelioğlu M. Effect of melatonin/BMP-2 co-delivery scaffolds on the osteoclast activity. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;32.
- Mendes L, Queiroz M, Sena CM. Melatonin and vascular function. *Antioxidants.* 2024;13:747.
- Ait Abdellah S, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Raverot V, Vitacca A, et al. Melatonin bioavailability after oral administration of a new delayed-release form in healthy male volunteers. *Drugs R D.* 2024;24:415-23.
- Gökçe ON, Aykora D, Danışman M, Demir U, Aydeğer C, Suner SC, et al. Development of melatonin-embedded PLGA-PEG6000 nanofiber biomaterial, and investigation of the effects on abdominal adhesion formation. *J Bioact Compat Polym.* 2023;39:63-75.
- Wang S, Li J, He Y, Ran Y, Lu B, Gao J, et al. Protective effect of melatonin entrapped PLGA nanoparticles on radiation-induced lung injury through the miR-21/TGF-β1/Smad3 pathway. *Int J Pharm.* 2021;602:120584.

23. Farid A, Michael V, Safwat G. Melatonin loaded poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles reduce inflammation, inhibit apoptosis and protect rat's liver from the hazardous effects of CCL4. *Sci Rep.* 2023;13:16424.
24. Das SK, Chakraborty S, Naskar S, Rajabalaya R. Techniques and methods used for the fabrication of bionanocomposites. *Bionanocomposites in Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* Published online. 2021:17-43.
25. Ramchandani M, Pankaskie M, Robinson D. The influence of manufacturing procedure on the degradation of poly(lactide-co-glycolide) 85:15 and 50:50 implants. *Journal of Controlled Release.* 1997;43:161-73.
26. Jusu SM, Obayemi JD, Salifu AA, Nwazojie CC, Uzonwanne V, Odusanya OS, et al. Drug-encapsulated blend of PLGA-PEG microspheres: in vitro and in vivo study of the effects of localized/targeted drug delivery on the treatment of triple-negative breast cancer. *Sci Rep.* 2020;10:1-23.
27. Zheng C, Zhou Y, Huang C, Zhang Z, Liu Y, Xu Y. Establishment of a rat autogenous arteriovenous fistula model following 5/6 nephrectomy. *Exp Ther Med.* 2015;10:219-24.
28. Alpers CE, Imrey PB, Hudkins KL, Wietecha TA, Radeva M, Allon M, et al. Histopathology of veins obtained at hemodialysis arteriovenous fistula creation surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3076-88.
29. Applewhite B, Andreopoulos F, Vazquez-Padron RI. Periadventitial biomaterials to improve arteriovenous fistula and graft outcomes. *J Vasc Access.* 2024;25:713-27.
30. Vazquez-Padron RI, Duque JC, Tabbara M, Salman LH, Martinez L. Intimal hyperplasia and arteriovenous fistula failure: looking beyond size differences. *Kidney360.* 2021;2:1360.
31. Lee EJ, Kasper FK, Mikos AG. Biomaterials for tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2013;42:323.
32. Hines DJ, Kaplan DL. Poly(lactic-co-glycolic) acid-controlled-release systems: experimental and modeling insights. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013;30:257-76.
33. Liu S, Yu JM, Gan YC, Qiu XZ, Gao ZC, Wang H, et al. Biomimetic natural biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: new biosynthesis methods, recent advances, and emerging applications. *Military Med Res.* 2023;10:1-30.
34. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton P V. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci.* 2014;15:3640-59.
35. Sadat Tabatabaei Mirakabad F, Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Yamchi MR, Milani M, Zarghami N, et al. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:517-35.
36. Wang B, Lu G, Song K, Chen A, Xing H, Wu J, et al. PLGA-based electrospun nanofibers loaded with dual bioactive agent loaded scaffold as a potential wound dressing material. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2023;231:113570.
37. Lee JY, Bashur CA, Goldstein AS, Schmidt CE. Polypyrrole-coated electrospun PLGA nanofibers for neural tissue applications. *Biomaterials.* 2009;30:4325.
38. Kim MJ, Kim JH, Yi G, Lim SH, Hong YS, Chung DJ. In vitro and in vivo application of PLGA nanofiber for artificial blood vessel. *Macromol Res.* 2008;16:345-52.
39. Siddiqui MA, Ashraff S, Santos D, Carline T. An overview of AVF maturation and endothelial dysfunction in an advanced renal failure. *Ren Replace Ther.* 2017;3:1-6.
40. Hyun BK, Kim MK, Park KG. Melatonin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through upregulation of Sestrin2. *Endocrine Abstracts.* 2020;70.
41. Lv D, Cui PL, Yao SW, Xu YQ, Yang ZX. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells. *Chin J Cancer Res.* 2012;24:310.
42. Mendes L, Queiroz M, Sena CM. Melatonin and vascular function. *Antioxidants.* 2024;13:747.
43. Del Vento F, Poels J, Vermeulen M, Ucakar B, Giudice MG, Kanbar M, et al. Accelerated and improved vascular maturity after transplantation of testicular tissue in hydrogels supplemented with VEGF- and PDGF-loaded nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5779.
44. Somarathna M, Hwang PT, Millican RC, Alexander GC, Isayeva-Waldrop T, Sherwood JA, et al. Nitric oxide releasing nanomatrix gel treatment inhibits venous intimal hyperplasia and improves vascular remodeling in a rodent arteriovenous fistula. *Biomaterials.* 2022;280:121254.
45. Rong D, Wang T, Liu X, Pan X. The study of rapamycin nanofibrous membrane for preventing arteriovenous fistula stenosis. *Mater Des.* 2024;245:113297.
46. Shiu YT, Litovsky SH, Cheung AK, Pike DB, Tey JCS, Zhang Y, et al. Preoperative vascular medial fibrosis and arteriovenous fistula development. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1615-23.
47. Martinez L, Duque JC, Tabbara M, Paez A, Selman G, Hernandez DR, et al. Fibrotic venous remodeling and nonmaturation of arteriovenous fistulas. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1030-40.
48. Allon M, Litovsky S, Young CJ, Deierhoi MH, Goodman J, Hanaway M et al. Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous fistula maturation. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:437-43.



Aronia Melanocarpa Ekstresi Beyin Osilasyonlarını ve Fonksiyonel Bağlantısallığı Modüle Edebilir: EEG Analizinden Kanıtlar

Aronia Melanocarpa Extract May Modulate Brain Oscillations and Functional Connectivity: Evidence from EEG Analysis

✉ Aynur MÜDÜROĞLU KIRMIZİBEKMEZ¹, ✉ Alparslan ÖNDER², ✉ Mustafa Yasir ÖZDEMİR^{2,3}, ✉ İhsan KARA²

¹*İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi Teknokent, Sankara Beyin ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye*

³*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, aronia melanocarpa ekstresinin (AME) beyin aktivitesi üzerindeki akut ve uzun vadeli etkilerini elektroensefalografi (EEG) kullanarak incelemektedir. Çalışmanın amacı, farklı frekans bantlarında sinersel osilasyonlar, fonksiyonel bağlantısallık ve ağ verimliliği üzerindeki etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 15 sağlıklı gönüllü (8 erkek, 7 kadın) katılmıştır. EEG kayıtları, AME tüketilmeden önce, tüketimden bir saat sonra ve bir hafta sonra gerçekleştirilmiştir. Güç spektral yoğunluğu (PSD), ve fonksiyonel bağlantısallık [küresel verimlilik (GE), yerel verimlilik (LE) ve geçişlilik (T)] Delta, Teta, Alfa, Beta I-III ve Gama I frekans bantlarında analiz edilmiştir.

Bulgular: Akut etkiler: Birçok frekans bandında, özellikle frontal ve temporal bölgelerde PSD anlamlı şekilde artmıştır. Fonksiyonel bağlantısallık, özellikle prefrontal-frontal ve prefrontal-temporal yollarında artış göstermiştir. Ağ verimliliği, Beta I-III ve Gama bantlarında anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$). Uzun vadeli etkiler: Bir hafta sonra PSD, GE ve T değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Ancak, sol frontal ve frontal orta hat kanallarında LE artışı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: PSD ve fonksiyonel bağlantısallıktaki akut artışlar, AME'nin nöronal senkronizasyonu ve ağ verimliliğini artırarak bilişsel işlevleri geçici olarak güçlendirebileceğini düşündürmektedir. Beta ve Gama bantlarındaki belirgin artışlar, dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerdeki iyileşmelerle tutarlıdır. Ancak, etkilerin kalıcı olmaması, bilişsel faydaların sürdürülebilmesi için düzenli tüketimin gerekli olabileceğini vurgulamaktadır. AME, özellikle Beta ve Gama bantlarında beyin aktivitesini akut olarak artırarak bilişsel işleme ve sinersel iletişimin iyileştiğini göstermektedir. Ancak, bu etkiler zamanla azalmaktadır ve uzun vadeli bilişsel faydaların sürdürülebilmesi için düzenli tüketim gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Aronia ekstresi, elektroensefalografi, fonksiyonel bağlantısallık, güç spektral yoğunluğu

ABSTRACT

Aim: This study examines the acute and long-term effects of aronia melanocarpa extract (AME) on brain activity using electroencephalography (EEG). The goal is to determine its impact on neural oscillations, functional connectivity, and network efficiency across different frequency bands.

Materials and Methods: Fifteen healthy volunteers (8 males, 7 females) participated in the study. EEG recordings were conducted before the consumption of AME, one-hour post-consumption, and one week after consumption. Power spectral density (PSD), functional connectivity based on the imaginary part of coherence and network efficiency metrics [global efficiency (GE), local efficiency (LE), and transitivity (T)] were analyzed across Delta, Theta, Alpha, Beta I-III, and Gamma I frequency bands.

Results: Acute effects: PSD increased significantly in frontal and temporal regions across multiple frequency bands. Functional connectivity increased, especially in prefrontal-frontal and prefrontal-temporal pathways. Network efficiency was significantly increased in Beta I-III and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aynur MÜDÜROĞLU KIRMIZİBEKMEZ, İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: aynur.muduroglu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8552-4994

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Kirmizibekmez Müdüroğlu A, Önder A, Özdemir Y, Kara İ. Aronia melanocarpa extract may modulate brain oscillations and functional connectivity: evidence from EEG analysis. Nam Kem Med J. 2025;13(2):149-156



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi 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.

Gamma bands ($p<0.05$). Long-term effects: one week later, no significant changes in PSD, GE, or T were found. However, LE increased in the left frontal and frontal midline channels ($p<0.05$).

Conclusion: The acute enhancements in PSD and functional connectivity suggest that AME may temporarily boost cognitive functions by promoting neuronal synchronization and network efficiency. The prominent increases in Beta and Gamma bands are consistent with improved attention, memory, and executive functions. However, the lack of sustained effects highlights the need for continuous intake to maintain cognitive benefits. AME acutely enhances brain activity, particularly in Beta and Gamma bands, suggesting improved cognitive processing and neural communication. However, these effects diminish over time, indicating that regular intake may be necessary for sustained cognitive benefits.

Keywords: Aronia extract, electroencephalography, functional connectivity, power spectral density

GİRİŞ

Beyin aktivitelerinin sağlıklı işleyişi, sinir ağı dinamiklerinin, işlevsel bağlantının ve kortikal aktivitenin dengeli çalışmasına bağlıdır. Son çalışmalar, diyet polifenollerinin sinir sistemi üzerinde nöroprotektif etkiler gösterebileceğini ve bilişsel işlevleri iyileştirebileceğini ortaya koymuştur¹⁻³. Polifenoller arasında antosiyaninler özellikle antioksidan, anti-enflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklara karşı nöroprotektif özellikleriyle bilinirler^{4,5}. Beyin plastisitesini artırarak sinaptik bağlantıyı güçlendirebilir ve nöronal aktiviteyi düzenleyebilirler.

Bu bağlamda, aronia melanocarpa ekstresi (AME), polifenoller açısından zengin bir fonksiyonel gıda olarak öne çıkmaktadır. Antosiyaninlerle zenginleştirilmiş polifenoller nedeniyle, aronia özütünün beyin fonksiyonlarını destekleyebilecek biyoaktif bileşikler içerdiği belirlenmiştir⁶. Literatürde AME'nin bilişsel performansı artırabileceği, nöroenflamasyonu azaltabileceği ve bağırsak-beyin eksenini üzerinden sinir sistemi üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği ileri sürülmektedir⁷. Ancak aronia ekstresinin beyin üzerindeki akut ve uzun vadeli etkilerini doğrudan inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmada, AME tüketiminin beyin aktivitesi üzerindeki etkileri elektroensefalografi (EEG) kullanılarak değerlendirildi. EEG, kafatasından beynin elektriksel aktivitesini ölçen invaziv olmayan bir yöntemdir. Yüksek zamansal çözünürlüğü, EEG'yi işlevsel bağlantıları ve frekans bileşenlerini incelemek için ideal bir araç haline getirir. EEG'de ölçülen elektriksel aktivite kafatasına yansıtılan bir yerel alan potansiyelini temsil ettiğinden, hacim iletim etkisi mekansal analiz için bir sınırlama olabilir. Bu etkiyi azaltmak için, referans tekniklerinden biri olan Laplasyen referansı fonksiyonel bağlantı analizinde uygulandı. Bu çalışmada, aronia özütünün sinirsel salınımlar ve beyin ağı verimliliği üzerindeki etkilerini araştırmak için EEG güç spektral yoğunluğu (PSD) ve işlevsel bağlantı ölçümleri incelendi. PSD hesaplanırken Welch yöntemi kullanıldı ve işlevsel bağlantıyı incelemek için fonksiyonel bağlantısallık (ICOH) kullanıldı.

Bu çalışmanın amacı AME'nin beyin aktivitesi üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkilerini belirlemektir. Bu çalışmanın sonuçları diyet polifenollerinin beyin fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkilerini anlamamıza katkıda bulunabilir ve nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesine ışık tutabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Katılımcılar ve Deneysel Prosedür

Bu çalışmada, daha önce yapılan EEG araştırmalarında sıklıkla 10-20 katılımcının kullanıldığı keşifsel nörofizyolojik çalışmalarda olduğu gibi⁸ 15 katılımcı yer aldı. Katılımcıların demografik bilgileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Araştırma protokolü İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan onaylar doğrultusunda yürütüldü. Çalışma sonuçlarını potansiyel olarak etkileyebilecek herhangi bir fizyolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı olan kişiler hariç tutuldu. Katılımcılar, bu rahatsızlıklarla ilişkili metabolizmayı etkileyebilecek herhangi bir ilaç almadıklarından emin olmak için tarandı.

Aronia meyvelerinden elde edilen özüt, porsiyon başına 250 mL olarak hazırlandı. EEG kayıtları, katılımcılar aronia meyvesi ekstresini tükettikten iki saat sonra gerçekleştirildi. Bu zamanlama, bileşiğin yarı ömrüne göre ayarlandı⁹.

AME tüketiminin akut ve uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için EEG sinyalleri üç farklı zamanda kaydedildi. Tüm EEG kayıtları dinlenme halindeyken yapıldı. Katılımcılar sessiz, loş ışıklı bir odada, gözleri kapalı ve rahat bir pozisyonda oturdular. Her seans dinlenme halindeki beyin aktivitesinin kapsamlı bir analizini sağlamak için en az 30 dakika sürdü. İlk kayıt AME tüketiminden önce yapıldı ve ikinci EEG kaydı AME'nin akut etkilerini değerlendirmek için iki saat sonra yapıldı. İki saatlik bekleme süresi boyunca katılımcılar su veya sigara dışında herhangi bir yiyecek veya içecek tüketmedi ve normal günlük aktivitelerini takip etmeleri istendi. Uzun vadeli etkilerin değerlendirilmesi için üçüncü EEG kaydı AME tüketiminden bir hafta sonra aynı ortamda yapıldı.

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Denek sayısı	15
Lateralite	%93,3 sağ elini kullanan %6,6 sol elini kullanan
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	23,93 $\pm$ 1,79
Cinsiyet	%46,6 kadın %53,3 erkek
Okuryazarlık oranı	%100
SS: Standart sapma	

Bu çalışmanın yürütülmesi için etik izin Nişantaşı Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2020/17, tarih: 25.09.2020). Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı ve gerekli izinler sağlandı.

Aronia Melanocarpa Ekstresi

AME meyveleri Türkiye'nin Kırklareli, Rize bölgesinden geldi. Haziran ayında oluşmaya başlamış ve işleme için en uygun olgunlukta Ekim ve Kasım aylarında hasat edilmiştir. Hasattan sonra meyveler soğuk depolama tesisleriyle donatılmış araçlar kullanılarak taşınmıştır. Özütları çıkarılmadan önce kalitelerini korumak için 4 °C'de saklanmışlardır. Ekstraksiyon işlemi önemli bir gecikme olmadan bir hafta içinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada taze meyveler kullanıldı. AME meyveleri bir öğütücü kullanılarak püre haline getirildi. Elde edilen saf, homojen bir çözelti oluşturmak için %0,1 hidroklorik asit içeren suyla karıştırıldı. Bu karışım, 30 dakika boyunca 30 °C'de bir ultrasonikasyon yöntemi kullanılarak çıkarıldı. Ultrasonikasyon işlemi, hücre duvarlarını parçalayarak biyoaktif bileşiklerin salınmasını kolaylaştırdı ve bu bileşiklerin çözeltiye aktarılmasını sağladı.

Ekstraksiyon işleminin ardından karışım 10.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant (üst sıvı fazı) toplandı ve biyoaktif bileşikleri korumak için +4 °C'de saklandı.

Toplam Fenol Analizi

Aronia meyve özütünün toplam fenol içeriği, Chen ve ark. ark.¹⁰ tarafından açıklandığı gibi Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak belirlendi. Kısaca, 0,2 mL numune (gerekirse seyreltilmiş) 1,5 mL %10 Folin-Ciocalteu reaktifi ile karıştırıldı ve 5 dakika reaksiyona girmesine izin verildi. Daha sonra, 1,2 mL %7,5 (w/v) sodyum karbonat (Na₂CO₃) eklendi ve iyice karıştırıldı. Karışımlar oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi, ardından absorbans bir Shimadzu UV-1800 spektrofotometresi kullanılarak bir blank'e karşı 765 nm'de ölçüldü. Analizler üçlü olarak gerçekleştirildi ve kalibrasyon eğrisi 0-250 ppm konsantrasyon aralığında gallik asit kullanılarak oluşturuldu.

Toplam Antioksidan Kapasite Analizi

Aronia meyve özütünün antioksidan kapasitesini belirlemek için Apak ve ark.¹¹ tarafından açıklanan prosedür izlenerek Kuprik iyon azaltıcı antioksidan kapasitesi (CUPRAC) testi uygulandı. Kısaca, 1 mL 10⁻² M CuCl₂, 1 mL 7,5×10⁻³ M neocuproine ve 1 mL 1 M NH₄Ac bir test tüpünde karıştırıldı. Daha sonra, numune (veya standart) çözeltisi (x mL) ve H₂O (1,1- x mL), 4,1 mL'lik son hacim elde etmek için başlangıç karışımına eklendi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Son olarak, absorbans bir Shimadzu UV-1800 spektrofotometresi (Kyoto, Japonya) kullanılarak bir

blank'e karşı 450 nm'de ölçüldü. Kalibrasyon eğrisi 10-100 µmol/L aralığında Trolox kullanılarak oluşturuldu.

EEG Kaydı ve İşlemi

EEG sinyalleri, ANT Neuro spor EEG cihazı ile 19 EEG kanalı ve mastoid referanslama kullanan 10-20 uluslararası elektrot yerleştirme sistemi kullanılarak kaydedildi. Kayıtlar, 500 Hz örnekleme frekansı ve 1-45 Hz arasında uygulanan sonlu dürtü yanıtı bant geçiş filtresi ile gerçekleştirildi. Veri analizi için, PSD her katılımcıdaki tüm EEG kanalları için Welch yöntemi¹² ile hesaplandı. İşlevsel bağlantı iCOH¹³ kullanılarak değerlendirilirken, küresel verimlilik (GE), yerel verimlilik (LE) ve geçişlilik (T) dahil olmak üzere tutarlılık tabanlı ağ ölçümleri değerlendirildi. İşlevsel bağlantı analizinde, analizin mekansal performansını artırmak için monopolar referans, yeniden referanslama yoluyla Laplasyen referans¹⁴ ile değiştirildi. EEG kayıtları yedi frekans bandında analiz edildi: Delta (1-4 Hz), Teta (4-8 Hz), Alfa (8-12 Hz), Beta I (12-18 Hz), Beta II (18-24 Hz), Beta III (24-30 Hz) ve Gama I (30-45 Hz) ve tam spektrum (1-45 Hz). Bu ölçümler, AME'yi takiben beyin ağı dinamiklerindeki değişiklikleri belirlemek için sistematik olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

İlk ve tüketim sonrası kayıtlar arasındaki farklar, Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Bu çalışmanın keşfedici niteliği ve nispeten küçük örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, çoklu karşılaştırmalar için formal bir düzeltme uygulamadık.

İstatistiksel gücü değerlendirmek için bir post hoc güç analizi yapıldı. Etki büyüklükleri (Cohen'in d'si) önemli değişiklikler gösteren her özellik ve frekans bandı için hesaplandı. G'Power kullanılarak, α=0,05, n=15 ile eşleştirilmiş bir t-testi güç analizi yapıldı ve hesaplanan etki büyüklükleri istatistiksel.

BULGULAR

Aronia özütünün toplam fenol içeriğinin yaklaşık 800 mg GAE/250 mL (gallik asit eşdeğerleri) olduğu bulundu. Aronia meyvesi özütünün toplam antioksidan kapasitesi CUPRAC yöntemi kullanılarak belirlendi. Özüt, litre başına yaklaşık 1,100 µmol trolox eşdeğeri (µmol TE/L) yüksek bir antioksidan kapasitesi gösterdi.

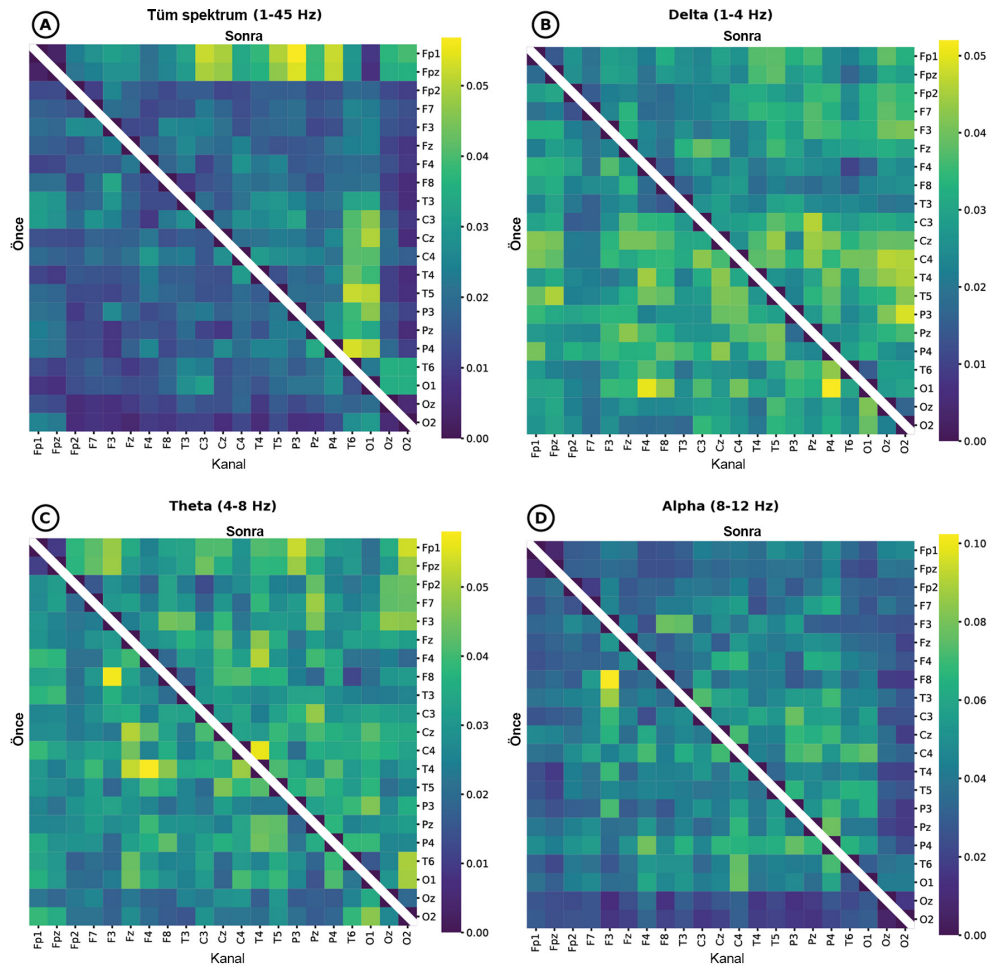
Başlangıç kaydı ile iki saatlik tüketim sonrası kayıt arasındaki güç spektral yoğunluk sonuçları karşılaştırıldığında, tüm EEG kanallarının ortalamasında ve tüm spektrum için (1-45 Hz) sol frontal, sağ frontal ve sağ temporoparietal bölgeler gibi belirli beyin bölgelerinde PSD'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Delta frekans bandında, PSD tüm kanallarda, özellikle sol frontal, sol temporal ve sağ temporal bölgelerde önemli ölçüde arttı. Benzer bir artış Teta frekans

bandında, tüm frontal bölgede ve sağ temporoparietal bölgede artan aktivite ile gözlemlendi. Alfa bandında, PSD değerleri frontal ve sağ temporal bölgelerde belirgin şekilde daha yüksekti, bu model Beta I bandında da mevcuttu. Ek olarak, Gama I bandında, tüm frontal bölgede daha yüksek PSD değerleri gözlemlendi.

iCOH sonuçları, tüm frekans spektrumunda (1-45 Hz) işlevsel bağlantıda istatistiksel olarak anlamlı artışlar ortaya koydu. Bu bağlantılar, ön ve arka bölgeleri birbirine bağlayan ön-parietal bağlantıların yanı sıra prefrontal-frontal, interhemisferik frontal ve frontal-santral yollarda da gözlemlendi. Geliştirilmiş bağlantı, orta hat ve posterior bölgeler arasındaki entegrasyonu gösteren merkezi-parietal ve merkezi-okspital yollarda da mevcuttu. Dahası hem frontal hem de oksipital bölgelerde interhemisferik bağlantı belirgindi, temporoparietal ve temporo-okspital etkileşimler ise lateral alanlara kadar uzanıyordu. Bu sonuçlar, her iki hemisferde ön, orta hat ve arka

bölgeleri entegre ederek bağlantıda yaygın bir artış olduğunu göstermiştir. Bahsedilen bağlantılar Şekil 1A'da görülebilir.

Şekil 1B'de verilen Delta frekans bandında önemli bir bağlantı değişikliği gözlemlenmedi. Ancak, Teta bandında, sol merkezi-temporal ve orta hat merkezi-okspital yollarda daha güçlü bağlantılar ortaya çıktı ve bu bölgeler arasındaki entegrasyonun arttığını düşündürdü. Bu bağlantılar Şekil 1C'de görülebilir. Alfa frekans bandında, Şekil 1D'de gösterildiği gibi, interhemisferik prefrontal-okspital, sağ prefrontal-okspital, sol merkezi-temporal, orta hat merkezi-temporal, sağ temporal-okspital ve interhemisferik oksipital yollarda belirgin bağlantı artışları tespit edildi. Bu bulgular, ön, orta hat ve arka bölgeler ile hemisferler arasında gelişmiş iletişimi göstermektedir. Beta I frekans bandında, prefrontal-frontal, prefrontal-parietal ve prefrontal-okspital yollarda daha güçlü bağlantı gözlemlendi ve bu da ön ve arka bölgeler arasında artan entegrasyonu gösterdi. Frontal-santral ve frontal-temporal etkileşimler,

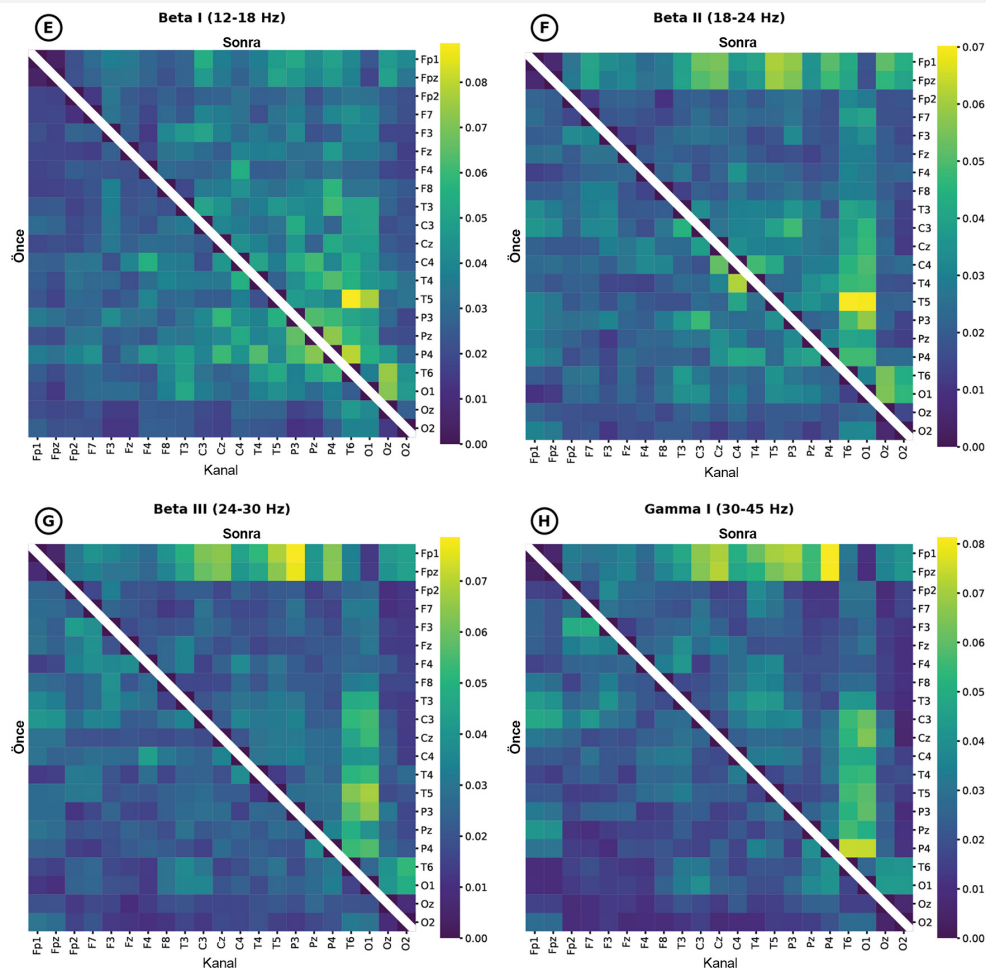


Şekil 1. Bu şekil, farklı frekans bantlarında AME'nin tüketim öncesi ve 2 saatlik tüketim sonrası koşulları arasındaki iCOH değerlerinin istatistiksel karşılaştırmasını göstermektedir. Panel A, tüm frekans spektrumu (1-45 Hz) için sonuçları görüntülerken, Panel B, C ve D sırasıyla delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz) ve alfa (8-12 Hz) bantlarına karşılık gelir

iCOH: Fonksiyonel bağlantısalılık, AME: Aronia melanocarpa ekstresi

temporal ve merkezi bölgelerden parietal ve oksipital bölgelere uzanan bağlantılarla birlikte, ayrıca artan güç gösterdi. İnterhemisferik oksipital bağlantı, arka entegrasyonu güçlendirerek daha fazla gelişme gösterdi. Benzer eğilimler Beta II frekans bandında da gözlemlendi, burada prefrontal-frontal, prefrontal-central, prefrontal-temporal ve prefrontal-okspital yolaklarda daha güçlü bağlantılar kaydedildi ve ön bölgeleri orta hat ve arka bölgelerle daha fazla ilişkilendirdi. Beta III frekans bandı, belirgin prefrontal-posterior ve temporal-okspital etkileşimlerle prefrontal, frontal, temporal, parietal ve oksipital bölgelerde daha güçlü bağlantı sergiledi. Gama bandında, prefrontal-temporal, prefrontal-santral ve prefrontal-posterior yolaklarda önemli bağlantı artışları gözlemlendi. Frontal-temporal ve frontal-posterior bağlantılar da, merkezi-posterior, merkezi-okspital, temporal-okspital ve interhemisferik oksipital yolaklarda daha güçlü etkileşimlerin yanı sıra gelişmiş bağlantı gösterdi. Bu bağlantılar sırasıyla (Şekil 2 E, F, G, H) görülebilir.

AME öncesi ve sonrası GE karşılaştırıldığında, Beta I, Beta II ve Beta III bantlarında (sırasıyla p-değeri=0,01, 0,02 ve 0,02) ve Gama bandında (p-değeri=0,01) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Ayrıca, tüm frekans spektrumunda (1-45 Hz) GE'de anlamlı bir artış tespit edildi ve p-değeri 0,004 oldu. LE, prefrontal, sol frontal, orta hat frontal, merkezi, sağ temporal, sağ temporoparietal ve oksipital bölgelerde artışlar gösterdi. Belirli frekans bantları içinde, Beta I aynı bölgelerde artmış bir LE gösterdi, Beta II ise sol frontal bölge hariç bu bölgelerin bir alt kümesinde iyileştirmeler gösterdi. Beta III özellikle merkezi ve parietal bölgelerde daha yüksek LE gösterdi, Gama aktivitesi ise Beta III'e benzer şekilde ancak oksipital bölge olmaksızın artmış LE ile ilişkilendirildi. T için Beta I, Beta II ve Beta III'te (sırasıyla p-değeri=0,004, 0,03 ve 0,04) ve Gama bandında önemli artışlar gözlemlendi (p-değeri=0,01). Ayrıca, GE'de tüm frekans spektrumunda önemli artışlar gözlemlendi ve p-değeri 0,001 oldu.



Şekil 2. Bu şekil, AME'nin tüketim öncesi ve 2 saatlik tüketim sonrası koşulları arasındaki iCOH değerlerinin daha yüksek frekans bantlarında istatistiksel karşılaştırmasını göstermektedir. Panel E, F ve G, sırasıyla beta I (12-18 Hz), beta II (18-24 Hz) ve beta III (24-30 Hz) bantları için sonuçları gösterirken, Panel H, gama bandı (30-45 Hz) için sonuçları sunmaktadır

iCOH: Fonksiyonel bağlantısalılık, AME: Aronia melanocarpa ekstresi

Tüketim öncesi ve tüketimden bir hafta sonraki PSD sonuçları karşılaştırıldığında, bazı artışlar ve azalışlar gözlemlense de, bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde, GE veya T'de anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, LE, Beta I frekans bandında sol frontal ve frontal orta hat kanallarında iki anlamlı artış gösterdi (sırasıyla p-değeri=0,05 ve 0,03).

Post-hoc güç analizi, farklı EEG özellikleri ve frekans bantları boyunca yaklaşık 0,82 ile 1,17 arasında değişen etki büyüklükleri gösterdi. Buna karşılık gelen istatistiksel güç %91,2 ile %97,6 arasında değişerek, örneklem büyüklüğü sınırlamasına rağmen önemli etkilerin tespit edilme olasılığının yüksek olduğunu gösterdi.

Bu çalışma, EEG spektral güç analizi ve işlevsel bağlantı ölçümleri kullanarak aronia ekstresi tüketiminin beyin aktivitesi üzerindeki akut ve uzun vadeli etkilerini araştırdı. Bulgularımız, aronia ekstresinin özellikle dikkat, bellek ve yönetici işlevler gibi bilişsel süreçlerle ilişkili olan Beta ve Gama frekans bantlarında sinir ağı dinamiklerini düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu etkiler, aronia özütünün yüksek polifenol içeriği ve antioksidan kapasitesiyle yakından ilişkili olabilir.

TARTIŞMA

Sonuçlarımız Delta, Teta, Alfa, Beta I ve Gama I bantlarında, özellikle frontal ve temporal bölgelerde PSD'de önemli bir artış olduğunu ortaya koydu. Aronia özütünün toplam fenolik içeriğinin yaklaşık 800 mg GAE/250 mL olmak üzere oldukça yüksek olduğu bulundu. Bu bulgular, polifenol açısından zengin diyet müdahalelerinin kortikal uyarılabilirliği ve nöronal senkronizasyonu artırabileceğini öne süren önceki çalışmalarla tutarlıdır^{15,16}. Frontal ve temporal bölgelerdeki Delta ve Teta dalgalarındaki artış, güçlendirilmiş dinlenme durumu senkronizasyonunu ve kortikal inhibisyonu gösterir. Bu gelişme, bilişsel stabilitenin iyileşmesine ve dinlenme durumu beyin aktivitesinde daha fazla düzenliliğe katkıda bulunabilir.

Özellikle frontal ve sağ temporal bölgelerdeki Alfa ve Beta I bantlarındaki güç artışı, artan bilişsel farkındalık ve hazır olma durumunu göstermektedir. Araştırmalar, antosiyaninlerin sinaptik iletimi iyileştirebileceğini ve böylece kortikal verimliliği artırabileceğini göstermektedir¹⁷. Frontal bölgelerdeki Gama dalgalarındaki artış, daha yüksek düzeyli bilişsel işlevlerde potansiyel iyileştirmeler olduğunu göstermektedir. Gama salınımları, bilişsel bütünleşme ve hafıza konsolidasyonu ile yakından bağlantılıdır¹⁸, bu da aronia özütünün beyindeki karmaşık bilgi işlemeye katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

EEG güç analizine ek olarak, iCOH tabanlı işlevsel bağlantı analizleri beyin genelinde bağlantıda yaygın artışlar gösterdi. Bu etki özellikle prefrontal, frontal, temporal, parietal ve oksipital bölgeler arasındaki güçlendirilmiş bağlantılarda

belirgindi. Bağlantıdaki en önemli artışlar prefrontal-temporal, prefrontal-central ve prefrontal-posterior yollarda gözlemlendi. Bu bağlantılar çalışma belleğinde ve bilişsel kontrol süreçlerinde önemli bir rol oynar^{19,20}. Bu bulgular, gelişmiş uzun menzilli kortikal iletişimi ve beyin ağlarının artan bütünleşme kapasitesini göstermektedir. Önceki çalışmalar, aronia meyvelerinde bulunan antosiyaninlerin sinaptik esnekliği desteklediğini ve böylece beyin bölgeleri arasındaki iletişimi güçlendirdiğini ileri sürmüştür⁵⁻¹⁷.

Aronia ekstresi tüketiminin ardından, özellikle Beta I, Beta II, Beta III ve Gama bantlarında GE'de önemli artışlar gözlemlendi. GE, beyin ağlarının verimliliğini ve bilgi işleme kapasitelerini yansıtan kritik bir ölçüdür²¹. Bu artış, bilişsel süreçlerin daha verimli hale geldiğini ve sinir ağlarının işlevselliğinin iyileştiğini göstermektedir. GE'nin Beta ve Gama bantlarında iyileştirilmesi, daha hızlı bilgi işleme ve gelişmiş bilişsel performansla ilişkilendirilebilir^{22,23}.

Çalışmamızda, 1.100 µmol TE/L olarak ölçülen aronia özütünün yüksek antioksidan kapasitesi, oksidatif stresi azaltmada önemli bir rol oynamış olabilir. Oksidatif stres, sinir hücrelerine zarar vererek bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebilir²⁴. Aronia ekstresinin güçlü antioksidan kapasitesi, serbest radikalleri nötralize etmeye yardımcı olabilir, böylece nöronal sağlığı koruyabilir ve hem küresel hem de LE gözlemlenen artışlara katkıda bulunabilir.

Ayrıca LE'de özellikle prefrontal, sol frontal, merkezi, sağ temporal ve oksipital bölgelerde artış da tespit edildi. Bu bölgelerdeki LE artışı daha verimli yerel nöral işlemi göstermektedir.

Bir ağ içindeki düğümler arasındaki bağlantı yoğunluğunu ölçen T, bilişsel bütünleşmeyle ilişkilidir²⁵. Beta ve Gama bantlarındaki T değerlerinin artması, beyin ağlarının daha entegre ve daha iyi organize hale geldiğini göstermektedir.

Aronia ekstresi tüketiminden bir hafta sonra yapılan EEG analizlerinde, kısa vadeli değişikliklere kıyasla daha az belirgin sonuçlar elde edildi. PSD analizinde bazı artışlar ve azalışlar gözlemlense de, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. GE ve T değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı, bu da aronia ekstresinin kısa vadeli güçlü etkileri olmasına rağmen, uzun vadeli etkilerinin daha sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, Beta I bandında, özellikle sol frontal ve orta hat frontal bölgelerinde LE'de anlamlı bir artış gözlemlendi, bu da bazı bölgesel adaptasyonların zamanla devam edebileceğini göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız 15 sağlıklı gönüllü ile sınırlıydı. Bu küçük örneklem boyutu sonuçların genelleştirilebilirliğini kısıtlıyor. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük örneklem gruplarıyla yapılan

çalışmalar önemlidir. Ek olarak, çalışmaya yalnızca sağlıklı bireyler dahil edildi. Aronia ekstresinin etkilerinin bilişsel bozuklukları veya nörolojik rahatsızlıkları olan bireylerde nasıl farklılık gösterebileceği belirsizliğini korumaktadır. Bu sınırlama, sonuçların klinik popülasyonlara uygulanabilirliğini etkilemektedir. Son olarak, çalışmamız ortalama yaşı 23,93 ($\pm 1,79$) olan genç yetişkinlerden oluşan bir grup ile yapılmıştır; bu bulguların uygulanabilirliğini artırmak için gelecekteki araştırmaların diğer yaş gruplarına da genişletilmesi gerekmektedir.

Mevcut çalışmanın AME'nin anlık etkilerine dair yalnızca sınırlı bir kapsam sağladığını belirtmek önemlidir, çünkü uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesi tüketimden bir hafta sonra alınan tek bir ölçüme dayanmaktadır ve bu etkilerin zamanla nasıl değiştiğini yakalamamaktadır. Daha sık veya daha uzun takip değerlendirmeleri, AME'nin etkilerinin zamanla devam edip etmediği veya uzun süreli kullanımla kademeli olarak azalıp azalmadığı konusunda daha net bir anlayış sunacaktır.

Bu çalışmada, EEG işlevsel bağlantı yoluyla beyin aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. EEG yüksek zamansal çözünürlük sağlasa da, bu tekniğin mekansal sınırlamaları beyin aktivitesinin kesin kaynaklarını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Laplacian referans tekniği gibi yöntemlerle yapılan iyileştirmelere rağmen, lokalizasyon belirsizliğini korumaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, AME tüketimiyle ilişkili beyin fonksiyonunun mekansal yönleri hakkında daha doğru bir anlayış elde etmek için EEG'nin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer nöro görüntüleme teknikleriyle birleştirilmesinden faydalanılabilir.

SONUÇ

Bu çalışma, AME'nin özellikle Beta ve Gama frekans bantlarında PSD ve işlevsel bağlantıyı artırarak beyin aktivitesini akut bir şekilde artırdığını göstermiştir. Bu da nöronal iletişim ve bilişsel işlemede gelişmeler olduğunu göstermektedir. Ek olarak, özellikle Beta I-III ve Gama bantlarında ağ verimliliğinde önemli artışlar gözlemlenmiştir ve bu da daha hızlı bilgi işleme ve daha iyi bilişsel performans potansiyelini göstermektedir.

Ancak, bu etkiler uzun vadede sürdürülemedi, çünkü tüketimden bir hafta sonra GE ve T'de önemli bir değişiklik gözlenmedi. Yine de, sol frontal ve orta hat frontal bölgelerinde LE'de kalıcı bir artış tespit edildi, bu da bazı bölgesel nöral adaptasyonların zamanla devam edebileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak, bulgular aronia özütünün kısa vadede nörolojik aktiviteyi düzenleme potansiyeline sahip olduğunu, ancak uzun vadeli faydalar elde etmek için düzenli tüketimin gerekli olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, bilişsel sağlığı iyileştirmede polifenol ve antioksidan açısından zengin diyet müdahalelerinin potansiyel rolünü desteklemekte ve bu etkileri

daha fazla araştırmak için daha büyük ölçekli, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmanın yürütülmesi için etik izin Nişantaşı Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2020/17, tarih: 25.09.2020).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı ve gerekli izinler sağlandı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Arias-Sánchez RA, Torner L, Fenton Navarro B. Polyphenols and neurodegenerative diseases: potential effects and mechanisms of neuroprotection. *Molecules*. 2023;28:5415.
2. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res*. 2017;61:1361779.
3. Ahles S, Stevens YR, Joris PJ, Vauzour D, Adam J, de Groot E, et al. The effect of long-term aronia melanocarpa extract supplementation on cognitive performance, mood, and vascular function: a randomized controlled trial in healthy, middle-aged individuals. *Nutrients*. 2020;12:2475.
4. Silva RFM, Pogačnik L. Polyphenols from food and natural products: neuroprotection and safety. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9:61.
5. Zaa CA, Marcelo AJ, An Z, Medina-Franco JL, Velasco-Velázquez MA. Anthocyanins: molecular aspects on their neuroprotective activity. *Biomolecules*. 2023;11:1598.
6. Lee HY, Weon JB, Ryu G, Yang WS, Kim NY, Kim MK, et al. Neuroprotective effect of Aronia melanocarpa extract against glutamate-induced oxidative stress in HT22 cells. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:207.
7. Zhao Y, Liu X, Zheng Y, Liu W, Ding C. Aronia melanocarpa polysaccharide ameliorates inflammation and aging in mice by modulating the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway and gut microbiota. *Sci Rep*. 2021;11:20558.
8. Larson MJ, Carbine KA. Sample size calculations in human electrophysiology (EEG and ERP) studies: a systematic review and recommendations for increased rigor. *Int J Psychophysiol*. 2017;111:33-41.
9. Wiczowski W, Romaszko E, Piskula MK. Bioavailability of cyanidin glycosides from natural chokeberry (Aronia melanocarpa) juice with dietary-relevant dose of anthocyanins in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010;58:12130-6.
10. Chen LY, Cheng CW, Liang JY. Effect of esterification condensation on the Folin-Ciocalteu method for the quantitative measurement of total phenols. *Food chemistry*. 2015;170:10-5.

11. Apak R, Güçlü K, Demirata B, Ozyürek M, Celik SE, Bektaşoğlu B, et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*. 2007;12:1496-547.
12. Solomon OM Jr. PSD computations using Welch's method. NASA STI/Recon Technical Report [Report]. 1991;92:23584.
13. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol*. 2004;10: 2292-307.
14. Miljevic A, Bailey NW, Vila-Rodriguez F, Herring SE, Fitzgerald PB. Electroencephalographic connectivity: a fundamental guide and checklist for optimal study design and evaluation. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7:546-54.
15. Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:914273.
16. Ammar A, Trabelsi K, Boukhris O, Bouaziz B, Müller P, M Glenn J, et al. Effects of polyphenol-rich interventions on cognition and brain health in healthy young and middle-aged adults: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9:1598.
17. Vauzour D, Rendeiro C, D'Amato A, Waffo-Téguo P, Richard T, Mérillon JM, et al. Anthocyanins promote learning through modulation of synaptic plasticity related proteins in an animal model of ageing. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1235.
18. Basso E, Arai M, Dabaghian Y. Gamma synchronization influences map formation time in a topological model of spatial learning. *PLoS Comput Biol*. 2016;12:e1005114.
19. Kirchhoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci*. 2000;20:6173-80.
20. Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw GL, von Stein A. Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:7092-6.
21. van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*. 2009;29:7619-24.
22. Bassett DS, Bullmore ET, Meyer-Lindenberg A, Apud JA, Weinberger DR, Coppola R. Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:11747-52.
23. Cuesta P, Ochoa-Urrea M, Funke M, Hasan O, Zhu P, Marcos A, et al. Gamma band functional connectivity reduction in patients with amnesic mild cognitive impairment and epileptiform activity. *Brain Commun*. 2022;4:fcac012.
24. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2021;107:86-95.
25. Garrison KA, Scheinost D, Finn ES, Shen X, Constable RT. The (in)stability of functional brain network measures across thresholds. *Neuroimage*. 2015;118:651-61.



Tip 1 Diabetes Mellitus'ta İnsülin Glargin U-300: Tek Merkez Deneyimi

Insulin Glargine U-300 in Type 1 Diabetes Mellitus: Single-Center Experience

Özge POLAT KORKMAZ, Zeynep OŞAR SİVA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, birinci nesil bazal insülinlerden insülin glargin U-300 (Gla-300)'e geçiş yapılan tip 1 diabetes mellitus (T1DM) hastalarında, gerçek yaşam koşullarında klinik sonuçları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hipoglisemi atakları ya da yetersiz glikemik kontrol nedeniyle Gla-300 tedavisine geçiş yapılan 46 erişkin T1DM hastası retrospektif olarak analiz edildi. HbA1c, açlık plazma glukozu (APG), günlük enjeksiyon sıklığı, insülin dozu ve hipoglisemi oranları 12 aylık takip süresince değerlendirildi.

Bulgular: HbA1c düzeylerinde anlamlı bir düşüş izlendi ($8,45 \pm 1,27$ 'den $7,83 \pm 1,01$ 'e; 3. ayda, $p < 0,001$) ve APG düzeylerinde de belirgin bir azalma gözlemlendi. Özellikle daha önce detemir veya nötr protamin hagedorn kullanan hastalarda enjeksiyon sıklığı azaldı. Bazal insülin dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmasına rağmen, tüm hipoglisemi alt tiplerinin sıklığında azalma görüldü; en belirgin düşüş ise gece hipoglisemilerinde saptandı ($p < 0,001$). Üçüncü aydan sonra şiddetli hipoglisemiye rastlanmadı. Ketozis ya da hastaneye yatış gerektiren bir durum izlenmedi. İyileşmelerin büyük bölümü ilk 3 ay içerisinde gerçekleşmiş olup takip süresince korundu.

Sonuç: Gerçek yaşam koşullarında, Gla-300'e geçiş yapılan erişkin T1DM hastalarında glikemik kontrolde iyileşme ve hipoglisemi riskinde azalma sağlanmıştır. Bu fayda, özellikle günde birden fazla enjeksiyon uygulanan hastalarda daha belirgindir. Türkiye'de eski nesil bazal insülinlerin yaygın kullanımı ve ulusal veri eksikliği göz önüne alındığında, bu bulgular Gla-300'ün bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında potansiyel bir alternatif olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diabetes mellitus, glargin U-300, hipoglisemi, bazal insülin, gerçek yaşam verisi

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the clinical outcomes of switching from first-generation basal insulins to insulin glargine U-300 (Gla-300) in individuals with type 1 diabetes mellitus (T1DM) under real-world conditions.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on 46 adult patients with T1DM who switched to Gla-300 due to frequent hypoglycemia or inadequate glycemic control. HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), daily injection frequency, insulin dose, and hypoglycemia rates were evaluated over a 12-month period.

Results: A significant reduction in HbA1c (from $8.45 \pm 1.27\%$ to $7.83 \pm 1.01\%$ at 3 months, $p < 0.001$) and FPG levels was observed. Injection frequency decreased, particularly in patients previously on detemir or neutral protamine hagedorn. Despite a statistically significant increase in basal insulin dose over time, the frequency of all hypoglycemia subtypes declined, with the most prominent reduction in nocturnal hypoglycemia ($p < 0.001$). No severe hypoglycemia occurred after the third month. No cases of ketosis or hospitalizations were reported. The majority of improvements occurred within the first 3 months and were maintained throughout the follow-up.

Conclusion: In real-life clinical practice, switching to Gla-300 provided improved glycemic control and reduced hypoglycemia risk in adults with T1DM, particularly in those previously using multiple daily injections. Considering the limited national data and frequent use of older basal insulins in Türkiye, these findings support the potential value of Gla-300 as an alternative option in individualized treatment planning for T1DM.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, glargine U-300, hypoglycemia, basal insulin, real-world evidence

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge POLAT KORKMAZ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozge11807@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9692-6403

Geliş Tarihi/Received: 01.04.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Polat Korkmaz Ö, Oşar Siva Z. Insulin glargine U-300 in type 1 diabetes mellitus: single-center experience. Nam Kem Med J. 2025;13(2):157-163



©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

Tip 1 diyabet mellitus (T1DM), otoimmün veya diğer nedenlerden kaynaklanan ve β -hücre yıkımına yol açan mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir klinik durumdur¹. T1DM yönetiminin temel taşı, bazal ve preprandiyal kısa etkili insülini kombine eden insülin tedavisinden oluşur¹. Son yıllarda, bazal insülin formülasyonları, açlık glikoz kontrolünü iyileştirmeyi, glisemik değişkenliği azaltmayı ve hipoglisemi riskini en aza indirmeyi amaçlayarak orta etkili uzun etkili ve ultra uzun etkili insülin analoglarına doğru kademeli olarak evrimleşmiştir²⁻³.

Önemli terapötik ilerlemeler olmasına rağmen, T1DM'li hastaların önemli bir kısmı önerilen HbA1c hedeflerine ulaşmakta zorlanmaya, sık glisemik dalgalanmalar yaşamaya ve şiddetli hipoglisemi atakları riski altında kalmaya devam etmektedir⁴. Dahası, insülin rejiminin karmaşıklığı, sık enjeksiyonlar ve hipoglisemi korkusu tedaviye uyumu olumsuz etkilemekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir⁵⁻⁶. Bu nedenle, bu klinik sorunları etkili bir şekilde ele alabilen bazal insülin tedavilerinin seçilmesi diyabet yönetiminin kritik bir yönünü oluşturmaktadır⁵.

Son gelişmelere rağmen, orta etkili insülinler [nötr protamin hagedorn (NPH) insülin], insülin detemir ve insülin glargin (Gla-100), Türkiye'de T1DM tedavisi için bazal insülin seçenekleri olarak yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir; bunun başlıca nedenleri yerleşik hasta-hekim alışkanlıkları, güçlü klinik kanıtlar ve daha düşük maliyetlerdir. Farklı farmakokinetik özelliklere sahip uzun etkili bir bazal insülin olan insülin glargin 300 U/mL (Gla-300), birinci nesil bazal insülinlere kıyasla, farklı emilim ve dağılım özellikleri gösteren ikinci nesil bir alternatif temsil etmektedir¹.

Ultra uzun etkili bazal insülin olarak Gla-300, uzun etki süresi, stabil farmakokinetik profili ve T1DM'li bireylerde birinci nesil bazal insülin analoglarına kıyasla daha düşük hipoglisemi riski ile karşılaştırılabilir glisemik etkinliği nedeniyle diyabet yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır⁷⁻¹². Ancak, özellikle Türkiye'de, hasta popülasyonlarındaki, tedavi protokollerindeki ve sağlık uygulamalarındaki farklılıklar nedeniyle T1DM'de Gla-300 kullanımına ilişkin gerçek dünya verileri sınırlı kalmaya devam etmektedir¹³⁻¹⁵.

Bu çalışmada, T1DM hastalarında diğer bazal insülinlerden geçişte Gla-300'ün uzun dönem etkinliği retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tek merkezli bir ortamda glisemik kontrol, insülin gereksinimi ve hipoglisemi riski ile ilgili bir yıllık veriler analiz edilmiştir.

GEREK VE YÖNTEMLER

2020-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi diyabet polikliniğine başvuran T1DM hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi.

Tedavisi Gla-300'e geçirilen ve en az bir yıldır bu tedaviyi kullanan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Ek olarak, yalnızca düzenli ayaktan hasta takiplerine katılan, tedaviye tam uyum gösteren ve rutin 7 noktalı kan şekeri kendi kendine ölçümü yapanlar çalışmaya dahil edildi. Tip 2 diyabetli bireyler ve insülin kullanmayan, insülin pompası kullanan veya düzenli insülin kullanımına uymayan tip 1 diyabetliler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların C-peptit düzeyleri ≤ 0.20 nmol/L idi. Ek olarak, akut koroner sendromu, akut serebrovasküler olaylar, kronik karaciğer hastalığı, kanser veya son evre böbrek hastalığı nedeniyle diyalize giren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Steroidler gibi glikoz yükselten ilaçlar kullanan hastalar, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olanlar, hamile bireyler, başka bir klinik araştırmaya kayıtlı katılımcılar ve uyumsuz hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Tüm katılımcılar tıbbi kayıtlarıyla doğrulandığı üzere diyabetik bir diyet uyguluyordu.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, mevcut bazal ve bolus insülin tipleri ve dozları, bazal insülin enjeksiyonlarının sayısı ve tedavi değişikliğinin nedenleri tıbbi dosyalardan kaydedildi. Günlük insülin enjeksiyonu sayısındaki, bazal insülin dozundaki, açlık plazma glukozunda (APG), HbA1c düzeylerindeki ve hipoglisemi ataklarının oluşumundaki değişiklikler önceki bazal insülin rejimine kıyasla Gla-300 tedavisinin başlangıcında, üçüncü ayda, altıncı ayda ve bir yılda retrospektif olarak değerlendirildi.

HbA1c düzeyleri %8'i aşarsa glisemik kontrol kontrolsüz kabul edildi. Hipoglisemi, ADA kriterlerine göre kan şekeri düzeyinin ≤ 70 mg/dL olması ve/veya hızlı etkili karbonhidratlarla tedavi veya glikoz düşürücü tedavide ayarlamalar gerektiren semptomların varlığı olarak tanımlandı¹⁶. Hipoglisemi hastanın yardım almadan olayı kendi kendine yönetebildiği durumlarda "hafif" ve dışarıdan yardım veya tıbbi müdahale gerektiğinde "şiddetli" olarak sınıflandırıldı.

Glargin U-300'ün başlatılmasından önce ve sonra oluşan hipoglisemi olayları son üç ayda meydana gelmelerine göre üç kategoriye ayrıldı: nokturnal hipoglisemisi, gündüz hipoglisemisi ve şiddetli hipoglisemi. Takip değerlendirmelerinde nokturnal, gündüz ve şiddetli hipogliseminin varlığı veya yokluğu kaydedildi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (karar no: 192547, tarih: 17.12.2019) ve Helsinki Bildirgesi ve Uluslararası İyi Klinik Uygulamaları Uyum Konferansı ilkeleri de dahil olmak üzere uluslararası etik yönergelere uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler normal dağılımlı veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılımlı olmayan veriler için medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Normallik Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık-kurtosis değerleri kullanılarak değerlendirildi. Grup karşılaştırmaları için normal dağılımlı veriler için Student's t-testi kullanılırken, normal dağılımlı olmayan veriler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler Fisher's exact testi veya Pearson's chi-square testi kullanılarak uygun şekilde analiz edildi. Tekrarlanan ölçümler için ANOVA kullanıldı ve gerektiğinde LSD post-hoc testi uygulandı. Nicel değişkenlerin medyan değerleri kesme noktaları olarak belirlendi ve modele eklendi. $P<0,05$ 'lik bir p-değeri istatistiksel anlamlılığın göstergesi olarak kabul edildi. $P<0,05$ 'lik bir p-değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya tip 1 diyabetli kırk altı hasta dahil edildi. Diyabetin ortalama süresi $20,67 \pm 7,22$ (4-36) yıldır. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Başlangıçta, tüm katılımcılar bazal bolus insülin rejimi alıyordu ve hiçbir oral antidiyabetik ajanlar kullanmıyordu. Çalışmanın başlangıcında kullanılan bazal insülinlerin dağılımı Tablo 2'de sunulmaktadır. Çalışmanın başlangıcından önce, hastaların %56,5'i (n=26) günde bir kez bazal insülin rejimleri kullanırken, %43,5'i (n=20) günde iki kez bazal insülin kullanıyordu. En sık kullanılan bazal insülin insülin glarjin U-100 (%54,3)

olup, çoğunlukla günde bir kez (%92,0) uygulandı. Hastaların %41,3'ü insülin detemir kullandı ve çoğunlukla günde iki kez rejimde kullanıldı (%84,2). Sadece iki hasta (%4,3) NPH insülin kullanıyordu ve ikisi de günde iki kez kullanım rejimindeydi. Bu çalışmadaki tüm hastalar bazal insülinleri olarak akşamları insülin glarjin U-300 uyguladı. Bolus insülin tedavisiyle ilgili olarak hastaların %73,9'u (n=34) insülin aspart kullanıyordu ve %26,1'i (n=12) insülin lispro kullanıyordu. Önceki bazal insülin rejiminde sık görülen hipoglisemi atakları 28 hastada (%60,9) glargine U-300'e geçiş nedeni iken, 18 hastada (%39,1) glargine U-300 yetersiz glisemik kontrolden kaynaklanan kontrol edilemeyen hiperglisemi nedeniyle başlatıldı. Hızlı etkili insülin tedavisinde herhangi bir ayarlama yapılmadı.

Hastalar başlangıç bazal insülin tiplerine göre karşılaştırıldığında, insülin detemir kullananların başlangıç enjeksiyon sıklığı insülin glarjin U-100 kullananlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). İnsülin glarjin U-100 kullanan hastalarda glarjin U-300'e geçmeden önce gündüz hipoglisemisi prevalansı %64,6 (16/25) iken, nokturnal hipoglisemisi %72 (18/25) idi. Bu oranlar detemir grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti [%31,6 (6/19) ve %36,8 (7/19), sırasıyla; $p=0,033$ ve $p=0,020$]. Şiddetli hipoglisemi insidansı her iki grupta benzerdi. Bazal insüline geçiş en yaygın nedeni glarjin U-100 kullanan hastalarda hipoglisemi (%76) ve insülin detemir kullanan hastalarda yetersiz glisemik kontrol (%63,1) idi. Diğer temel klinik parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece iki hasta NPH insülin kullandığı için bu grup detemir ve glargine U-100 gruplarıyla istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Ancak bu hastaların uzun bir diyabet süresi (ortalama: 16,5 yıl) ve sık hipoglisemileri vardı. Her ikisi de gündüz ve nokturnal hipoglisemisi yaşadı, bu da glargine U-300'e geçmelerinin nedeniydi. Ek olarak, bazal insülini sabah ve akşam dozlarına böldükleri için günlük enjeksiyon sıklıkları daha yüksekti.

Tablo 3, HbA1c düzeylerini, açlık plazma glikozunu ve toplam günlük glargine U-300 dozlarını başlangıçta ve Gla-300 tedavisinin üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarında göstermektedir. Tekrarlanan ölçümlerin analizi, tüm parametrelerde zaman

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri (n=46)

Değişken	Değer
Yaş ortalama $\pm$ SS	34,22 $\pm$ 7,98
Cinsiyet n (%)	
Kadın	25 (54,3)
Erkek	21 (45,7)
Ağırlık (kg) ortalama $\pm$ SS	64,3 $\pm$ 10,9
Vki (kg/m ²) ortalama $\pm$ SS	24,5 $\pm$ 7,7
Makrovasküler komplikasyonlar, n (%)	2 (4,3)
Mikrovasküler komplikasyonlar, n (%)	
Nefropati	4 (8,7)
Retinopati	5 (10,9)
Nöropati	3 (6,5)
Açlık kan şekeri (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS	217,28 $\pm$ 77,4
HbA1c (%) (mmol/mol) Ortalama $\pm$ SS	8,45 $\pm$ 1,27
SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi	

Tablo 2. Çalışma başlamadan önceki bazal insülin rejimleri

Tedavi	n (%)	Günde bir kez bazal insülin n (%)	Günde iki kez bazal insülin n (%)
Bazal insülin rejimi	46 (%100)	26 (%56,5)	20 (%43,5)
Bazal insülin			
İnsülin glargine U-100	25 (%54,3)	23 (%92,0)	2 (%8,0)
İnsülin detemir	19 (%41,3)	3 (%15,8)	16 (%84,2)
NPH insülin	2 (%4,3)	0 (%0)	2 (%100)
NPH: Nötr protamin hagedorn insülin			

içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur ($p<0,001$). HbA1c düzeylerindeki azalma ilk üç ayda en belirgindi ve başlangıçtaki $8,45\pm 1,27$ 'den üçüncü ayda $7,83\pm 1,01$ 'e düştü ($p<0,001$). Ancak, çiftler arası karşılaştırmalarda, düşüş hızı üçüncü ve altıncı aylar arasında ve altıncı ve on ikinci aylar arasında yavaşlasada azalma istatistiksel olarak anlamlı kaldı ($p<0,001$). Benzer şekilde, APG'deki düşüş ilk üç ayda çok belirgindi (başlangıçta $217,28\pm 77,4$ mg/dL'den üçüncü ayda $180,07\pm 57,4$ mg/dL'ye, $p<0,001$). İkili karşılaştırmalar, düşüşün üçüncü ve altıncı aylar arasında ($p=0,003$) ve altıncı ve on ikinci aylar arasında ($p=0,006$) anlamlı şekilde devam ettiğini, ancak düşüş hızının azaldığını gösterdi. Toplam günlük bazal insülin dozuna gelince, başlangıçtan üçüncü aya, üçüncüden altıncı aya ve altıncıdan on ikinci aya kadar istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p<0,001$). Ancak, çiftli karşılaştırmalar, HbA1c ve APG'den farklı olarak, insülin dozundaki artışın bu dönemler arasında belirgin bir fark göstermediğini gösterdi. İnsülin enjeksiyonu sayısında başlangıçtan üçüncü aya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,001$), ikili karşılaştırmalarda üçüncü aydan sonra daha fazla değişiklik olmadığı görüldü. Çalışma süresince ketozis veya hastaneye yatış gibi herhangi bir olay gözlenmedi.

Hipoglisemi oranlarındaki değişikliklere ilişkin ayrıntılı veriler Tablo 4'te sunulmaktadır. Bu çalışmada, tüm hipoglisemi kategorilerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). En belirgin azalma başlangıç ile üçüncü ay arasında meydana geldi. En büyük düşüş nokturnal hipoglisemi oranlarında gözlemlendi ($p<0,001$). Üçüncü aydan sonra ciddi hipoglisemi artık gözlenmedi ($p=0,041$).

Başlangıçta kullanılan bazal insülin türüne dayalı alt grup analizinde, klinik parametrelerdeki başlangıç ile 12. ay arasındaki değişiklikler (HbA1c, APG, bazal insülin dozu ve

gündüz, gece ve şiddetli hipoglisemi insidansı) karşılaştırıldı. Enjeksiyon sayısındaki azalma dışında, detemir kullanan hastalar arasında diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Günlük enjeksiyon sıklığındaki azalma detemir grubunda daha belirgindi ($p<0,001$). Sadece iki hasta NPH insülin kullandığı için alt grup analizine dahil edilmediler. Ancak her iki hastada da HbA1c ve açlık plazma glikoz düzeylerinde azalmalar ve gündüz, gece ve şiddetli hipoglisemi sıklığında azalma genel hasta popülasyonu ile tutarlı olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hipoglisemi veya yetersiz glisemik kontrol nedeniyle glargine U-300'e geçen tip 1 diyabetli hastalar bir yıl boyunca retrospektif olarak değerlendirildi. Önceki bazal insülinin türünden bağımsız olarak, glargine U-300 ile tedavi HbA1c ve açlık plazma glikozunda önemli bir azalmaya yol açtı. Bu iyileşmeye günlük enjeksiyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma eşlik etti. Özellikle hastaların yaklaşık yarısı daha önce günde iki kez bazal insülin rejimlerine, özellikle detemir veya NPH'ye, ihtiyaç duymuştu ve bu da genel enjeksiyon yüküne önemli ölçüde katkıda bulunuyordu. En belirgin değişiklikler ilk üç ay içinde gözlemlendi. Takip sırasında bazal insülin dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa rağmen, gündüz, nokturnal ve şiddetli hipoglisemi dahil olmak üzere tüm hipoglisemi kategorilerinde önemli bir azalma gözlemlendi ve en belirgin azalma üçüncü ay takibinde meydana geldi. Nokturnal hipoglisemisindeki azalma özellikle belirgindi ve üçüncü aydan sonra şiddetli hipoglisemi olayı bildirilmedi. Çalışma süresince ketozis veya hastaneye yatış olgusu bildirilmedi.

Tablo 3. Gla-300 tedavisi süresince HbA1c, açlık plazma glikozu ve toplam günlük bazal insülin dozundaki değişiklikler

	Başlangıç Ortalama $\pm$ SS	3. ay Ortalama $\pm$ SS	6. ay Ortalama $\pm$ SS	12. ay Ortalama $\pm$ SS	p-değeri
HbA1c (%)	^a 8,45 $\pm$ 1,27	^b 7,83 $\pm$ 1,01	^c 7,68 $\pm$ 0,95	^d 7,45 $\pm$ 0,8	<0,001*
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	^a 217,28 $\pm$ 77,4	^b 180,07 $\pm$ 57,4	^c 170,52 $\pm$ 49,39	^d 158,57 $\pm$ 39,23	<0,001*
Toplam günlük bazal insülin dozu (IU)	^a 27,41 $\pm$ 8,5	^b 30,33 $\pm$ 8,63	^c 32,35 $\pm$ 9,34	^d 34,54 $\pm$ 9,46	<0,001*
İnsülin enjeksiyonu sayısı (n)	^a 4,39 $\pm$ 0,49	^a 4 $\pm$ 0	^a 4 $\pm$ 0	^a 4 $\pm$ 0	<0,001*

*Tekrarlanan ölçümler ANOVA testi, *Friedman testi kullanılarak analiz edildi, satırlardaki farklı üst simge harfler (a, b, c, d) LSD post-hoc testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir, SS: Standart sapma, IU: Uluslararası birim

Tablo 4. Zamanla hipoglisemi ataklarındaki değişiklikler (*)

Hipoglisemi türü	Başlangıç n (%)	3. ay n (%)	6. ay n (%)	12. ay n (%)	p-değeri
Genel hipoglisemi	24 (52,2)	12 (26,1)	9 (19,6)	11 (23,9)	0,017
Nokturnal hipoglisemi	27 (58,7)	6 (13,0)	6 (13,0)	2 (4,3)	<0,001
Severe hypoglycemia	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,041

*Tüm hipoglisemi atakları son 3 ayda meydana gelen olayları göstermektedir, p-değeri Pearson ki-kare testi kullanılarak elde edildi

Bulgularımız, T1DM'li hastalarda insülin glargine U-300'ün (Gla-300) etkinliğini değerlendiren üç büyük prospektif, açık etiketli, randomize çalışmayla- EDITION 4, EDITION JP1 ve 12 aylık uzatma çalışması, büyük ölçüde tutarlıdır^{8,9,17}. Bu çalışmalar, Gla-300'ün HbA1c düzeylerini düşürmede Gla-100 ile eşdeğer olduğunu gösterdi, ancak bu etki daha yüksek bazal insülin dozlarıyla elde edildi. Özellikle ilk 8 haftada nokturnal hipoglisemisinde önemli azalmalar bildirildi ve JP1 çalışması ayrıca gündüz hipoglisemisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Uzatma fazında, hipoglisemi stabil insülin dozlarıyla bile azalmaya devam etti ve HbA1c'nin eşdeğerliği korundu. Bu denemelerin hiçbirisi şiddetli hipoglisemi insidansında anlamlı bir fark göstermedi. Benzer şekilde, çalışmamız HbA1c'de en belirgin azalmayı üçüncü ayda gösterdi ve bu bir yıl boyunca devam etti. Bu erken yanıt Gla-300'ün farmakolojik özelliklerine atfedilebilir. Uzun vadeli glisemik kontrol, retrospektif tasarıma rağmen düzenli doz titrasyonlarıyla da ilişkili olabilir. Dahası, bazal insülin dozlarının artmasına rağmen nokturnal hipoglisemisinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ve gündüz hipoglisemisi de JP1 ve uzantısıyla tutarlı bir şekilde azaldı. Önceki çalışmalardan farklı olarak, şiddetli hipoglisemide istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemledik. Bu sonuçlar Gla-300'ün uzun etkili ve stabil farmakodinamik profiliyle uyumludur. Bunu desteklemek için Becker ve ark.¹⁰, Gla-300'ün Gla-100'ü'ne kıyasla daha düz ve daha uzun bir etki profiline sahip olduğunu gösterdi ve Bergenstal ve ark.¹⁰, Gla-300'ün T1DM'li hastalarda azaltılmış glisemik değişkenlikle daha stabil bir 24 saatlik glikoz profili sağladığını gösterdi. Bu nedenle, çalışmamızda gözlemlenen iyileşmeler Gla-300'ün bilinen farmakodinamik avantajlarıyla uyumludur.

Prospektif randomize çalışmaların bulguları değerli olsa da, gerçek dünya verileri rutin klinik ortamlarda tedavilerin etkinliği ve güvenliği hakkında ek içgörüler sağlar. Oriot ve ark.¹¹ tarafından T1DM'li 116 hastayı içeren bir çalışmada, Gla-100'den Gla-300'e geçiş, kısa vadede benzer glisemik kontrole, nokturnal hipoglisemisinde önemli bir azalma ve altı ay sonra mütevazı ama anlamlı bir HbA1c düşüşüne yol açtı¹⁹. Çalışmamızda, başlangıç bazal insülin tipleri daha heterojen olmasına rağmen, daha yüksek Gla-300 dozlarıyla benzer bir iyileşme gözlemlendi. Oriot'un çalışmasından¹¹ farklı olarak, HbA1c ve hipoglisemi sıklığındaki en belirgin iyileşmeler üçüncü ayda meydana geldi ve takip boyunca korundu. SPARTA çalışması, T1DM hastalarında yapılan büyük, çok merkezli bir gerçek dünya çalışmasıdır. Çalışmamızda olduğu gibi, hastalar daha önce çeşitli bazal insülinler kullanmıştı ve birçoğu günde iki kez uygulama rejimindeydi. SPARTA'da, HbA1c genel olarak %0,4 ve günde iki kez grubunda %0,6 azaldı ($p<0,001$), bu da sonuçlarımızla tutarlıdır. Her iki çalışmada da, Gla-300 önceki bazal insülinlere kıyasla daha yüksek dozlarda kullanıldı. SPARTA'da hipoglisemi nedeniyle geçiş yapan hastaların oranı

(%19) çalışmamıza (%60,9) göre daha düşük olsa da, bu hasta seçimi ve sevk nedenlerindeki farklılıkları yansıtabilir. Ancak her iki çalışma da enjeksiyon sıklığı nedeniyle hipoglisemi oranlarında ve tedavi yükünde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Gla-300'ün daha az enjeksiyonla benzer veya daha iyi glisemik kontrol sağlama yeteneği bulgularımızı desteklemektedir. Türkiye'den tek merkezli retrospektif bir çalışma, doz ayarlaması yapılmadan yalnızca hipoglisemi nedeniyle Gla-300'e geçen 35 genç T1DM hastasında HbA1c ve hipoglisemide iyileşmeler bildirdi. Ancak, hipoglisemi alt tipleri belirtilmedi ve HbA1c iyileşmesi daha sonra ortaya çıktı. Buna karşılık, çalışmamız daha çeşitli bir popülasyonu içeriyordu ve doz titrasyonu ile erken ve tutarlı iyileşmeler gösterdi. Bu nedenle, bulgularımız ulusal gerçek dünya kanıtlarına daha kapsamlı bir katkı sunmaktadır.

T1DM'de Gla-300 kullanımına ilişkin en son gerçek dünya verileri, sırasıyla 2024 ve 2025'te yayınlanan TOP1 (n=123) ve COMET-T (n=94) çalışmalarından gelmektedir^{7,20}. COMET-T çalışmasında, hastalar sürekli glikoz takibi (CGM) kullanılarak izlendi ve özellikle daha önce insülin detemir kullanmış olanlarda hedef aralıkta geçen sürede hedef aralıkta kalma süresi önemli bir iyileşme gözlemlendi. Ayrıca tüm çalışma grubunda hipoglisemi sıklığında bir azalma bildirildi⁷. TOP1 çalışması, günde iki kez bazal insülinde günde bir kez Gla-300'e geçen hastaları değerlendirdi. Enjeksiyon sıklığında ve hipoglisemide azalmalar ve hasta memnuniyetinde iyileşme gösterdi²⁰. Her iki çalışmada da Gla-300, özellikle birinci nesil bazal insülin kullananlarda klinik ve hasta merkezli faydalarla ilişkilendirilmiştir. 46 T1DM hastasını retrospektif olarak içeren çalışmamızda benzer bulgular gözlemlenmiştir. Detemir veya NPH'den Gla-300'e geçiş, günlük enjeksiyon sayısında azalmaya, hipoglisemi oranlarında önemli erken bir düşüşe ve HbA1c seviyelerinde iyileşmeye yol açmıştır. Retrospektif tasarım nedeniyle yapılandırılmış anketler aracılığıyla hasta memnuniyeti değerlendirilemez de, yüksek takip uyumu genel tedavi kabul edilebilirliğini yansıtabilir.

NPH, detemir ve glargin U-100 gibi birinci nesil bazal insülinler tip 1 diyabet tedavisinde benzer glisemik etkinliğe sahip olsa da, özellikle NPH ve detemir ile farmakodinamik farklılıklar sıklıkla daha sık enjeksiyon gerektirir²¹. Bu, enjeksiyon yükünü artırır ve hasta konforunu, tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir⁵. Çalışmamız, bu farmakolojik farklılıkların klinik uygulamaya nasıl yansıdığını yansıtmakta ve bu alandaki mevcut gerçek dünya kanıtlarına katkıda bulunmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın birkaç sınırlılığı vardır. Birincisi, retrospektif tasarım ve nispeten küçük örneklem boyutu, bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Hipoglisemi atakları, yüksek maliyeti ve geri ödeme eksikliği nedeniyle CGM

sistemi kullanılmadığından, hasta öz bildirimlerine göre değerlendirildi. Ek olarak, birçok hasta kaydında vücut ağırlığı verileri eksikti, bu nedenle Gla-300'ün kilo üzerindeki etkisi değerlendirilemedi. Son olarak, bu çalışmadaki tüm hastalar akşamları Gla-300 aldığından, sabah uygulamasının etkinliği değerlendirilemedi.

SONUÇ

Tip 1 diyabet, yaşam kalitesi üzerinde doğrudan etkisi olan uzun süreli ve yoğun insülin tedavisi gerektiren özel bir hasta grubudur. Bu nedenle, bazal insülin seçimi yalnızca glisemik kontrol açısından değil, aynı zamanda tedavi sürdürülebilirliği, hasta profili, sağlık hizmeti sunumu ve yaşam kalitesi açısından da değerlendirilmelidir. Türkiye'de, birinci nesil bazal insülinler hala yaygın olarak kullanılmakta olup, günlük birden fazla enjeksiyon nedeniyle hem hastalar hem de doktorlar için bir tedavi yükü yaratmaktadır. Çalışmamız, ülkemizde T1DM yönetiminde bazal insülin tercihleri ve klinik sonuçlar hakkında güncellenmiş gerçek dünya verileri sunmaktadır. Bu bulgular, Gla-300'ün özellikle hasta konforu, hipoglisemi güvenliği, uyum ve yaşam kalitesi gibi faktörler hesaba katıldığında, kişiselleştirilmiş bakım planlarında bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (karar no: 192547, tarih: 17.12.2019) ve Helsinki Bildirgesi ve Uluslararası İyi Klinik Uygulamaları Uyum Konferansı ilkeleri de dahil olmak üzere uluslararası etik yönergelerle uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: 2020-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi diyabet polikliniğine başvuran T1DM hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.P.K., Z.O.S., Konsept: Ö.P.K., Dizayn: Ö.P.K., Z.O.S., Veri Toplama veya İşleme: Ö.P.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.P.K., Z.O.S., Literatür Arama: Ö.P.K., Yazan: Ö.P.K.

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

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

KAYNAKLAR

1. Yılmaz A, Demir B. Diyabet tanı ve tedavi yöntemi. Diyabetin klinik yönetimi. Tıp Yayınevi. 2023-32-42.
2. Lajara R, Cengiz E, Tanenberg RJ. The role of the new basal insulin analogs in addressing unmet clinical needs in people with type 1 and type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2017;33:1045-55.
3. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Value Health. 2018;21:176-84.
4. James S, Perry L, Lowe J, Harris M, Craig ME; ADDN study group. Suboptimal glycaemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes from 2011 to 2020 across Australia and New Zealand: data from the Australasian Diabetes Data Network registry. Pediatr Diabetes. 2022;23:736-41.
5. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. Diabetes Care. 2010;33:733-5.
6. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med. 2004;350:2272-9.
7. Gözl S, Mader JK, Bilz S, Kenzler J, Danne T. Safety and effectiveness of glargine 300 U/mL after switching from basal insulins in patients with type 1 diabetes: COMET-T study. Diabetes Ther. 2025;16:121-34.
8. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemann M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). Diabetes Care. 2015;38:2217-25.
9. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). Diabetes Obes Metab. 2016;18:375-83.
10. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemann M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, et al. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and 100 U/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. Diabetes Care. 2017;40:554-60.
11. Pang T, Bain SC, Black RNA, Boyle JG, Elliott J, Holcombe A, et al. A multicentre, UK, retrospective, observational study to assess the effectiveness of insulin glargine 300 units/mL in treating people with type 1 diabetes mellitus in routine clinical practice (SPARTA). Diabet Med. 2019;36:110-9.
12. Matsuhisa M, Odawara M, Hirose T, Koshida R, Senda M, Tanaka Y, et al. Real-world data on the use of insulin glargine 300 U/mL in Japanese patients with type 1 diabetes: twelve-month results from a post-marketing surveillance study (X-STAR study). Expert Opin Pharmacother. 2021;22:249-56.
13. Kişioğlu SV, Demir AS, Tufekci D, Gunay YE, Coskun H, Ucuncu O, et al. Clinical research of insulin glargine U300 in type 1 diabetes mellitus patients with frequent hypoglycaemia: real-world experience. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2021;6:102-8.
14. Satılmış M, Şendur SN, İlhan A, Erbaş T, Gürlek A, Dağdelen S. Kırılgan tip 1 diyabet tedavisinde insülin glarjin U300: tek merkez gerçek yaşam deneyimi. 54. Ulusal Diyabet Kongresi. 2018;P235.
15. Güngör Semiz G, Ünal M Ç, Selimoğlu İ, Kalender S, Erbay E, Arayıcı ME et al. İnsülin glarjin U300 tedavisinin glisemik kontrol ve hipoglisemi üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi: gerçek yaşam verisi. Endokurs 6 – Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2022.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47:128-45.
17. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Riddle MC, Bolli GB, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomized 12-month trial including 6-month extension). Diabetes Res Clin Pract. 2016;122:133-40.

18. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 U/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U/mL. *Diabetes Care*. 2015;38:637-43.
19. Oriot P, Jérémie W, Buysschaert M. Outcomes of glycemic control in type 1 diabetic patients switched from basal insulin glargine 100 U/mL to glargine 300 U/mL in real life. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13:167-71.
20. Dualib PM, Dib SA, Augusto GA, Truzzi AC, de Paula MA, Réa RR. Effect of switching from twice-daily basal insulin to once-daily insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) in Brazilian people with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16:152.
21. Rosselli JL, Archer SN, Lindley NK, Butler LM. U300 insulin glargine: a novel basal insulin for type 1 and type 2 diabetes. *J Pharm Technol*. 2015;31:234-42.



Türk Hastalarda Prematür Over Yetmezliği ile İlişkili Genlerin Taranması

Screening of Premature Ovarian Insufficiency-Associated Genes in Turkish Patients

Emine İkbal ATLI, Hakan GÜRKAN, Sinem YALÇINTEPE, Selma DEMİR, Hazal SEZGİNER GÜLER, Drenushe ZHURİ, Engin ATLI, Koray ELTER, Sinan ATEŞ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: İnfertilite esas olarak prematür over yetmezliğinden (POI) kaynaklanır. POI'nin genetik temelinde birden fazla gen bulunduğundan, durumun genetik incelemesi klinik tanının bir bileşeni olmalıdır. Araştırmamızın amacı, POI'nin genetik geçmişini bir Türk kohortunda analiz etmektir. **Gereç ve Yöntem:** Başlangıç yaşı 18 ila 39 arasında değişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Her hasta POI ile ilişkili Fajil X ön mutasyonu premutasyonu için önceden tarandı ve karyotipler 46,XX idi. Genetik değişiklikleri tespit etmek için POI ile bağlantılı 26 genin yeni nesil dizilemesi (NGS) aralarında akrabalık bulunmayan 68 bireyde gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastalığın olası nedensel varyasyonlarını bulmak için hedefli panel dizilemesini kullanmak amacıyla 68 akrabalık ilişkisi bulunmayan POI hastasının DNA örneklerini inceledik. Hasta grubunda POI ile ilişkili 3 gende 3 heterozigot klinik önemi bilinmeyen varyant ve bir heterozigot olası patojenik varyasyon saptanmıştır. Bu varyantlar 3 genle ilişkiliydi: *Yenidoğan yumurtalık homeoboks geni (NOBOX)*, GDF9 ve STAG3.

Sonuç: POI, giderek artan sayıda gen ve çeşitli fenotipik özelliklerle karmaşık bir genetik geçmişe sahiptir. Bu, POI ile ilgili 26 adet genin etkisine odaklanan Türkiye'nin ilk genetik epidemiyoloji çalışmasıdır. Hasta grubumuzda tespit ettiğimiz varyasyonlar arasında, STAG3 geninde tespit ettiğimiz varyasyon daha önce bildirilmemiştir. NOBOX geninde 2 hastada 2 ayrı varyasyon saptanmıştır. Son olarak GDF9 geninde bir adet varyasyon saptanmıştır. STAG3 genindeki varyasyon olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. NOBOX ve GDF6 genlerindeki varyasyonlar klinik önemi bilinmeyen sınıfta yer almaktadır. İnsan folikülogenezini yöneten karmaşık ağ nedeniyle, bireysel hastalar önemli fenotipik çeşitlilik göstermektedir ve bu durum POI tanısına yardımcı olmak için dizileme yöntemlerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. NGS taramasının kapsamını daha önce infertilite ile ilişkilendirilen genleri de kapsayacak şekilde genişletmek, POI için daha kesin, hızlı ve uygun fiyatlı genetik tanılamalara olanak sağlayabilir. Hastaların genomik analizi klinik karar almada yardımcı olabilir ve yaklaşan klinik denemeler ve tedaviler için kapıyı açabilir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre over yetmezliği, genetik araştırma, yeni nesil dizileme

ABSTRACT

Aim: Infertility is primarily caused by premature ovarian insufficiency (POI). Since multiple genes have been linked to the genetic foundation of POI, the genetic investigation of the condition needs to be a component of the clinical diagnosis. Analyzing the genetic background of POI in a Turkish cohort was the goal of our investigation.

Materials and Methods: The onset age ranged from 18 to 39 years old. Every patient was prescreened for the most common POI-associated fragile-X premutation and had the karyotype 46,XX. Next-generation sequencing (NGS) of 26 genes previously linked to POI was performed on 68 unrelated individuals from Türkiye in order to detect genetic changes.

Results: We examined the DNA samples of 68 unrelated POI patients in order to use targeted panel sequencing to find possible causal variations of the disease. Three POI-related genes in our sample had three heterozygous variants of unclear significance and one heterozygous potentially pathogenic gene. These variants were related to 3 genes: *Newborn ovary homeobox (NOBOX)*, GDF9 and STAG3.

Conclusion: POI is distinguished by a complex genetic background with an increasing number of genes and diverse phenotypic traits. This is the first genetic epidemiology study in Türkiye focusing on the effects of 26 genes related to POI. Among the variations we detected in our patient

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emine İkbal ATLI, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: emine.ikbal@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9003-1449

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Atlı Eİ, Gürkan H, Yalçıntepe S, Demir S, Sezginer Güler H, Zhuri D, et al. Screening of premature ovarian insufficiency-associated genes in Turkish patients. Nam Kem Med J. 2025;13(2):164-169

©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.



group, the variation we detected in the *STAG3* gene has not been reported before. Two separate variations were detected in the *NOBOX* gene in two patients. Finally, one variation was detected in the *GDF9* gene. The variation in the *STAG3* gene was classified as likely pathogenic. The variations in the *NOBOX* and *GDF6* genes are classified as of unknown clinical significance. Due to the intricate network governing human folliculogenesis, individual patients exhibit significant phenotypic diversity, necessitating the development of NGS sequencing methods to aid in POI diagnosis.

Keywords: Premature ovarian insufficiency, genetic investigation, next-generation sequencing

GİRİŞ

Prematür over yetmezliği (POI), 40 yaşından önce over fonksiyonunun durmasını ifade etmektedir. 2000'li yılların sonunda, bu prematüre over yaşlanması durumunu daha doğru bir şekilde tanımlamak için POI terimi benimsenmiştir. Bu terminoloji, bu işlev bozukluğuna sahip kadınların zaman zaman kendiliğinden foliküler gelişim, adetlerin geri dönmesi ve hatta tanıdan sonra gebe kalma yaşayabileceğini vurgulamaktadır^{1,2}. POI, over foliküllerinin tükenmesiyle karakterize edilir ve 40 yaşından önce kısırlığa yol açar ve çeşitli klinik fenotiplerle ortaya çıkar³. Bu durum, en az dört ay boyunca adet görmeme (amenore veya oligomenore), yüksek gonadotropin seviyeleri [folikül stimülan hormon (FSH) > luteinize edici hormon] ve hipooöstrojenizm ile tanımlanır⁴. Genellikle ergenliği gecikmiş, meme gelişimi olmayan ve adet görmeyen bireylerde yaşamın erken dönemlerinde tanımlanan birincil amenore, ilk uyarı işareti olabilir. Bununla birlikte, en yaygın POI fenotipi olan ikincil amenore, 20 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkar ve normal ergenlik gelişimiyle birlikte düzensiz adet döngüsünü izleyen amenore ile karakterizedir³. Çalışmalar, kadınlar arasında POI'nin küresel genel prevalansının %3,5 olduğunu göstermiştir. Alt grup analizine göre, iatrojenik etiyojisi olan kadınlar arasında POI prevalansı %11,2 idi, bunu otoimmünite (%10,5) takip ediyordu; bölgelere göre POI prevalansı %11,3 ile Kuzey Amerika'da en yüksekti, bunu Güney Amerika (%5,4) takip ediyordu; ve POI prevalansı gelişmekte olan bir ülkede %5,3 ile, gelişmiş bir ülkedeki %3,1'den daha yüksekti. POI prevalansının son 20 yıldaki eğilimi artıştıydı ($p > 0,05$ olmasına rağmen)⁵.

Genetik kusurlar, otoimmün bozukluklar, iatrojenik nedenler (kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi), viral enfeksiyonlar, zehirler veya hatta idiyopatik durumlar POI'ye katkıda bulunabilir⁵. Bununla birlikte, etkilenen kadınların çoğunun pozitif bir aile geçmişi vardır. Çeşitli genetik etyolojilere sahip POI, olguların kalıtsal durumunu gösterebilir⁶. Cerrahi, tıbbi, enfeksiyöz veya otoimmün over hasarları POI'nin diğer bilinen nedenleridir⁷.

Genetik faktörler açısından, POI fenotipi kromozomal anormallikler ve monogenik bozuklukların etkisiyle başlayabilir. POI'nin klinik tanısının doğrulanmasının ardından kromozom analizi, fragil-X premütasyon (FMR1) testi, tiroid ve adrenal (21-hidroksilaz) antikorlarının değerlendirilmesi ve pelvik ultrasonografi yapılmalıdır³. Bireylerin yaklaşık %10-13'ü

kromozomal anormallikler sergiler⁸. Kromozomal kökenler açısından, X kromozomu anormallikleri POI olgularının %12'sini oluşturmaktadır. Bu anormallikler monozomi, trizomi, delesyonlar, duplikasyonlar ve X-otozom translokasyonlarını kapsamaktadır⁹. POI ile potansiyel olarak ilişkili olan kritik X kromozomal bölgeleri sitogenetik çalışmalar yoluyla tanımlanmıştır. POI, Xq21.3-q27 bölgesindeki delesyonlar veya Xq13.3-q21.1 bölgesindeki X-otozom translokasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, POI, X kromozomunun p kolunun delesyonu ile ilişkilendirilmiştir. Sitogenetik analiz, karyotipleri sayısal değişiklikler açısından değerlendirmek için kullanılabilir ve array karşılaştırmalı genomik dahil olmak üzere çeşitli yöntemler, POI bağlamında kopya sayısı varyantlarını tanımlamak için geliştirilmiştir¹⁰.

Ayrıca, Fragile-X sendromuyla sonuçlanan *FMR1* geninin 5' regülatör bölgesindeki bir sitozin-guanin-guanin tekrarının genişletilmesi de sendromik POI'ye katkıda bulunabilir. *FMR1* premütasyonu etkilenen kadınların yaklaşık %20'sinde POI ile bağlantılı olduğundan, POI tanısı konulan kişilerde varlığı araştırılmalıdır¹¹. Başka bir çalışmada önerildiği gibi, *FMR2* genindeki mikrodelesyonlar da POI'ye önemli ölçüde katkıda bulunabilir¹². POI olgularının çoğunda, altta yatan net bir neden bulunamaz; ancak, bu tarama POI etiyojisini belirlemede yararlı olabilir. Dahil olan genetik bozukluklar arasında yalnızca Turner sendromu ve *FMR1* (Fragile X zihinsel gerilik tip 1) gen premütasyonu değil, aynı zamanda monogenik bozukluklar da bulunur. Karyotip analizi, düşük çözünürlük nedeniyle tüm POI olgularını çözmek için yetersizdir. *FMR1* gen premütasyonu analizi olguların yalnızca bir kısmını çözebildiğinden (%3 ila %15 POI olguları), monogenik gen analizi en doğru yöntem seçimi gibi görünmektedir¹³. Bu nedenle, POI tanısını destekleyecek pozitif bulgulara ulaşamaması durumunda bir sonraki adım monogenik analiz olmalıdır.

İnsan folikülogenezini yöneten karmaşık ağın, çeşitli genetik etiyojilere sahip POI sendromunda önemli fenotipik varyansa yol açtığı göz önüne alındığında, NGS analizi POI için daha doğru, hızlı ve uygun maliyetli bir genetik tanı sunabilir¹⁴⁻². Ayrıca, bu durum için oligogenik kökenleri varsayan bir teori önerilmiş olup, çok genli panel dizilemesinin gerekliliğini vurgulamaktadır^{15,16}. Önceki çalışmalar, bu genlerin dişi cinsiyet kromozomundaki POI1 ve POI2 lokuslarında kümelenmiş olabileceğini öne sürmektedir¹⁷. Birkaç X ve otozom kodlu genin, insan folikülogenezinde rol oynayabilecekleri için POI

için kritik adaylar olduğu öne sürülmektedir. Klinik ortamlarda POI'nin genetik etiyojisine işlevsel katkılarının daha fazla araştırılmasıyla daha etkili bir tanı yolu geliştirilebilir.

İdiyopatik POI'nin genetik nedenlerine ilişkin anlayışımız yeni nesil dizileme (NGS) döneminde önemli ölçüde artmıştır. İyi bilinen genlerin [*FSHR*, *GDF9*, *BMP15*, *FIGLA* ve *yenidoğan yumurtalık homeoboks geni (NOBOX)*] çok sayıda yeni patojenik varyantı, yüksek verimli dizileme yaklaşımları aracılığıyla POI ile ilişkilendirilmiştir³. Cinsiyet kromozomu yeniden şekillenmesi, metabolizma, otoimmün ilişkiler, mayoz ve DNA onarımı, oogenez, folikülogenez, hormon sinyalizasyonu ve germ hücre gelişimindeki rolleri nedeniyle, bu genlerin POI etiyojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca, kapsamlı genomik araştırma, şu anda bilinmeyen POI'nin altında yatan ek gen varyantlarının keşfedilmesinin önünü açmaktadır. Artan bilğimiz, POI hastalarının genetik yapısını analiz ederken daha umut verici sonuçlara yol açabilir ve POI'li kadınlar için potansiyel tedavileri keşfetmek için yeni yollar ortaya çıkarabilir. Bu, NGS yönteminin potansiyelinden yararlanan Türk POI hastaları üzerinde bugüne kadar yapılmış tek kapsamlı genomik araştırmadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Denekler

40 yaşından önce en az altı ay amenore yaşayan ve FSH plazma düzeyleri 40 IU/L'yi aşan, POI tanısı almış Türk-ilişkisiz 68 hasta çalışmaya alındı. Başlangıç yaşı 18 ila 39 arasında değişiyordu. Her hastaya *FMR1* moleküler analizi yapıldı ve en az 20 hücre karyotiplendi. Karyotip veya başka bir karyotip anormalliğine dayanarak Turner sendromu olduğu bulunan hastaları ve *FMR1* premütasyonu olan hastaları hariç tuttuk. Daha önce gonadotoksik tedavi (kemoterapi veya pelvik radyasyon) veya kapsamlı over cerrahisi geçiren hastalar da çalışmadan hariç tutuldu. Tüm bu dışlama kriterleri karşılandıktan sonra NGS analizi yapıldı. Her hasta bilgilendirilmiş onam veren bir belge imzaladı. Yerel etik komitesi, çalışmayı onayladı. İnsan katılımcıları içeren çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komitesi tarafından onaylanmış olup (karar no: TÜTF-BAEK 2018/319, tarih: 01.10.2018) ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Altmış sekiz POI hastasına (P01~P68) hedefli panel dizilemesi yapıldı.

Hedefli Panel Dizilemesi

Amacımız bilinen her POI risk lokusunu kapsamaktı. Literatürdeki bilgilere dayanarak, araştırılan 26 genin bir listesi derlendi (Tablo 1).

Altmış sekiz örnek QIAseq Hedefli DNA Özel Paneli (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak dizilendi. İki mililitre (2 mL) periferik kan toplandı ve antikoagülasyon tüplerinde saklandı. Genomik DNA, EZ1 DNA Araştırma Kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak periferik tam kandan izole edildi. DNA ekstraksiyonundan sonra, hedef diziler özel yakalama probu çipleri (Illumina, San Diego, CA) kullanılarak zenginleştirildi. Bu kit, hastalıkla ilişkili 26 gen içeriyordu. Hedef genleri kapsayan kütüphaneler QIAseq Hedefli DNA Paneli Protokolüne (Qiagen, Hilden, Almanya) göre hazırlandı. Hedef zenginleştirme işleminin ardından, kütüphaneler MiSeq sisteminde (Illumina, San Diego, CA, ABD) dizilendi. Kaliteyi kontrol etmek ve Varyant Çağrı Formatı dosyaları oluşturmak için Obsesif Kompulsif Envanter analiz (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanıldı. Ekzonlardaki nükleotid değişikliklerinin patojenitesinin silico değerlendirmesi, Polimorfizm Fenotipleme v2 (PolyPhen-2, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Sorting Intolerant from Tolerant (SIFT, <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), and MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org>) kullanılarak gerçekleştirildi. Minör alel frekansları, Genom Agregasyon Veritabanı gnomAD'de

Tablo 1. Yirmi altı aday gen paneli

Gen adı	Transkript ID	Protein ID
<i>BMP15</i>	NM_005448.2	NP_005439.2
<i>CYP17A1</i>	NM_000102.3	NP_000093.1
<i>CYP19A1</i>	NM_000103.3	NP_000094.2
<i>DIAPH2</i>	NM_007309.3	NP_009293.1
<i>ERCC6</i>	NM_000124.3	NP_000115.1
<i>FIGLA</i>	NM_001004311.3	NP_001004311.2
<i>FMR1</i>	NM_002024.5	NP_002015.1
<i>FOXL2</i>	NM_023067.3	NP_075555.1
<i>FSHR</i>	NM_000145.3	NP_000136.2
<i>GALT</i>	NM_000155.3	NP_000146.2
<i>GDF9</i>	NM_005260.5	NP_005251.1
<i>GNAS</i>	NM_080425.3	NP_536350.2
<i>HFM1</i>	NM_001017975.4	NP_001017975.4
<i>LHCGR</i>	NM_000233.3	NP_000224.2
<i>LMNA</i>	NM_170707.3	NP_733821.1
<i>MCM8</i>	NM_182802.2	NP_877954.1
<i>MSH5</i>	NM_172165.3	NP_751897.1
<i>NOBOX</i>	NM_001080413.3	NP_001073882.3
<i>NR5A1</i>	NM_004959.4	NP_004950.2
<i>POF1B</i>	NM_024921.3	NP_079197.3
<i>POLG</i>	NM_002693.2	NP_002684.1
<i>POR</i>	NM_000941.2	NP_000932.3
<i>PSMC3IP</i>	NM_016556.3	NP_057640.1
<i>STAG3</i>	NM_001282716.1	NP_001269645.1
<i>STAR</i>	NM_000349.2	NP_000340.2
<i>SYCE1</i>	NM_130784.3	NP_570140.1
<i>WT1</i>	NM_024426.4	NP_077744.3

(<http://gnomad.broadinstitute.org/>) kontrol edildi. Varyant analizi Ingenuity yazılımı (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Varyantlar Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Okulu (ACMG) tarafından önerilen standarda göre yorumlandı. Hedef bölge kapsamı 15 okumadan az olduğunda doğrulama için Sanger dizilemesi yapıldı. Nükleotid değişiklikleri Sanger dizilemesi ile analiz edildi ve doğrulandı. Onaylandıktan sonra, her ACMG yönergelerine göre patojenik, muhtemel patojenik, klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS), muhtemel iyi huylu veya iyi huylu olarak sınıflandırıldı. Kapsamı 15X'ten az olan kodlama genomik bölgeleri sonunda Sanger teknolojisi kullanılarak yeniden dizilendi. Tespit edilen tüm varyasyonların Sanger dizilemesiyle doğru olduğu doğrulandı.

NGS analizleri, her birey için 68 örnek için çift-uç okumaları olarak yaklaşık ~14,5 GB veri üretti, 97 bp'ye kadar ortalama okuma uzunluğuna sahipti ve hedeflenen bazların yaklaşık %90'ı (0,2 Mb uzunluk) kapsandı, böylece tek nükleotid polimorfizmleri ve kısa eklemeler veya delesyonlar (indeller) için eşiklerimizi yeterince geçti. Sanger dizilimini ABI 3130 (Applied Biosystems, ABD) kapiler elektroforez cihazında gerçekleştirmek ve varyasyon ve segregasyon analizlerini doğrulamak amacıyla tüm gerekli alanlar için primer setler oluşturuldu.

BULGULAR

Hastalığın olası nedensel varyasyonlarını belirlemek için hedefli panel dizilimi kullanarak POI'li altmış sekiz ilgisiz hastanın DNA örneklerini inceledik. Örneğimizde, POI ile ilişkili üç gen klinik önemi bilinmeyen üç heterozigot VUS ve patojenik olabilecek bir heterozigot gen sergiledi. Franklin'in (çevrimiçi olarak <https://franklin.genoox.com> adresinden ulaşılabilir) ve VarSome'un¹⁸ yardımıyla, tanımlanan varyantlar için klinik yorumlama ve çıkarımları ayrıntılı olarak açıkladık. Tanımlanan tüm varyantlar heterozigottu ve çoğu yanlış anlamalı olarak sınıflandırıldı (Tablo 2).

POI hastalarının %1,47'sinde (68'den 1'inde) toplamda bir olası patojenik varyant (STAG3) tanımlandı; bu, POI'nin moleküler genetik tanısı olarak kabul edilir. Toplam hasta grubundan üç hastada iki gende belirsiz öneme sahip VUS tespit edildi. Tanımlanan genler *NOBOX* ve *GDF9* idi. 68 hastadan birinde bir çerçeve kayması tespit edildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların özellikleri elektronik tıbbi kayıtların incelenmesi yoluyla toplandı. Medyanlar, aralıklar ve frekanslar gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

TARTIŞMA

POI, artan genler ve çeşitli fenotipik özellikler ile sağlam bir genetik geçmişe sahiptir³. POI fenotipi, mayoz, DNA onarımı, gonadal gelişim (oogenez ve folikülogenez), hormon sinyalizasyonu, immünolojik fonksiyon ve metabolizmayı etkileyen zararlı gen varyasyonları ile ilişkilidir³. Bu çalışma, bilgimize göre, POI ile ilişkili tek bir panelde 26 gene odaklanan Türkiye'deki ilk genetik epidemiyoloji çalışmasını temsil etmektedir ve bu durumla ilişkili genlerde çeşitli genetik değişiklikler tanımlanmıştır. FMR1 patojenik genişlemesi için ön taramadan geçmiş, POI klinik tanısı almış 68 Türk hasta araştırmamıza dahil edildi.

Hastalarımızdan birinde saptanan NM_001282717.2 (*STAG3*):c.1237_1238insAA varyasyonu, daha önce POI için bildirilmemiş bir çerçeve kayması değişikliğini oluşturmaktadır.

STAG3 tarafından kodlanan kohezin kompleksinin mayoz-spesifik alt birimi, SMC1 α /SMC1 β , SMC3, RAD21/REC8 veya RAD21L'yi içerir¹⁹. Kardeş kromatitleri mitoz ve mayoz sırasında çok proteinli kohezin kompleksi tarafından bir arada tutulur ve bir halka içinde çevrenir. SMC1 β , REC8 ve RAD21L yalnızca meiotik hücrelerde bulunurken, SMC1 α ve RAD21 her yerde bulunur²⁰. *STAG3* testisler ve yumurtalıkla sınırlı olsa da^{21,22}, *STAG1/2* mitotik hücrelerde bulunur²³. *STAG3* geninin fenotipik etkisi çekinik kalıtım gösterir. Caburet ve ark.²² tarafından yapılan çalışmada, tanımlanan homozigot *STAG3* varyantı premature durdurma kodonuna yol açar ve akraba ebeveynlerin dört kız kardeşinde otozomal resesif kalıtım gösterilmiştir. Daha yakın tarihli başka bir çalışmada, iki dışında POI'ye yol açan *STAG3*'ün homozigot donör splice-site varyantı bildirilmiştir²⁵.

STAG3 heterozigot çerçeve kayması varyasyonunu saptadığımız hastamızda POI dışında bir anomali yoktu. Ancak literatürde *STAG3* genindeki varyasyonların POI'ye katkısı bildirilmiştir. Bulgumuz bu bulguyla tutarlıdır. Ancak *STAG3*'ün çekinik kalıtımı nedeniyle herhangi bir fenotipik etki beklemiyoruz^{13,26}.

Tablo 2. Hedefli panel dizilimi yoluyla 4 POI hastasında bulunan potansiyel nedensel varyantlar

Gen	ACMG	dbSNP ID	Dizileme değişikliği	Type
<i>GDF9</i>	VUS (PM2, PP3)	-	NM_005260.7:c.1297G>A (p.E433K)	Yanlış anlamalı
<i>NOBOX</i>	VUS (PM1, PP3)	rs749172175	NM_001080413.3: c.1067G>A (p.R356Q)	Yanlış anlamalı
<i>STAG3</i>	Likely Pathogenic (PM2, PVS1)	-	NM_001282717.2:c.1237_1238insAA p. (Ile413LysfsTer10)	Çerçeve kayma
<i>NOBOX</i>	VUS (PM2, PP3)	-	NM_001080413.3:c.1788G>C (p.Trp596Cys)	Yanlış anlamalı

POI: Prematür over yetmezliğinden, VUS: Bilinmeyen varyant, ACMG: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Okulu

Tablo 3. Klinik Özellikler (hasta grubu ortalaması)

Gerçek yaş	29
Amenore	Primer
FSH, IU/L	96,2
LH, IU/L	20,8
E2 pg/mL	16

NOBOX genindeki varyasyonlar iki hastada tanımlandı ve her ikisi de VUS olarak sınıflandırıldı. *NOBOX* geninin POI'ye birincil genetik katkıda bulunanlardan biri olduğuna inanılmaktadır^{27,28}. Bu yumurtalık homeobox geni, *NOBOX* geninin fenotipik etkisinin baskın kalıtım göstermesiyle folikülogenezin erken evrelerinde rol oynar. Hastamızda tespit edilen varyant (rs749172175), ACMG kriterlerine göre VUS olarak tanımlanmasına rağmen, varyant değerlendirme tahmin araçlarında "patojenik" olarak değerlendirilmiştir ve gnomAD veritabanında 0,00000881 olarak verilen alel frekansı bu olasılığı desteklemektedir. *NOBOX* geninde saptadığımız varyasyonlar literatürdeki çalışmalarla tutarlıdır. *NOBOX*'ta saptanan bir diğer varyasyon olan c.1788G>C (p.(Trp596Cys), VUS olarak değerlendirilmiştir. Ancak veritabanlarında patojeniteyi düşündüren değerler mevcuttur (SIFT: Zararlı, CADD (phred): 27.10). Ancak her iki varyasyon da VUS olarak bildirildiğinden klinik önemleri bilinmemektedir²⁹.

Hastalarımızdan birinde *GDF9* geninde VUS olarak sınıflandırılan bir varyasyon belirlendi. Hastanın klinik değerlendirmesi POI ortaya koydu. Qin ve ark.²⁹ ve Jiao ve ark.³⁰ göre, *GDF9*'daki varyasyonlar POI'nin en yaygın 20 genetik nedeni arasında sıklıkla gösterilmektedir. Özellikle, coğrafya ve etnik kökene göre biraz eşitsiz bir dağılımla birlikte, küresel olarak çeşitli *GDF9* varyasyonları bulunmuştur. *GDF9* geninin fenotipik etkisi çekinik kalıtım gösterir. Hastamızdaki *GDF9* varyasyonu hem heterozigot hem de VUS olarak sınıflandırıldığından, fenotipik bir etkiye sahip olma olasılığını düşünmedik. *GDF9*'da tespit edilen c.1297G>A varyasyonu daha önce bildirilmemiştir. Bu nedenle literatürle karşılaştırma yapılamamıştır.

Yüksek verimli yöntemler, aday genlerdeki ve daha önce POI ile ilişkilendirilen genlerdeki yeni varyantları tanımlamak için elzemdir. Kodlanan proteinlerin birincil işlevleri, mayoz ve DNA onarımı, gonadal gelişim (oogenez ve folikülogenez), hormon sinyali, immünolojik yanıt ve metabolizmadır. Birkaç hayvan modelinde gösterildiği gibi, mayoz ve DNA onarımıyla ilişkili genlerdeki değişiklikler, oositlerin dinlenme durumundan dolayı farklı yumurtalık yetersizliği semptomlarına neden olabilir³¹.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı sınırlılıkları vardır. Bunlardan birisi hasta sayısıdır. Altmış sekiz hastada %5'ten az sıklıkta nadir varyantları

tespit etmek için çalışma gücü yeterli olmayabilir. Daha fazla hasta sayısı daha fazla sonuç elde edebiliriz. Risk tahmini, rutin tanı ve erken müdahale ortamı, gelecekte hedeflenen sıcak nokta mutasyon panellerinden ve/veya doğrulanmış nedensel genlerden ve tüm ekzom ve tüm genom dizilimi gibi daha geniş analizlerden büyük ölçüde faydalanacaktır.

SONUÇ

POI, birçok nedenden dolayı karmaşık bir genetik varyant dizisine sahip olabilen oldukça çeşitli bir bozukluktur. Ayrıca, fenotipik değişkenlik, POI'nin belirsiz tanımı ve adlandırmasıyla karmaşıklaşır ve bu da POI'nin genetik heterojenliğini daha da kötüleştirir. Over disjenezi, birincil veya ikincil amenore veya erken veya geç başlangıçlı POI gibi farklı fenotiplerin aynı genetik yapıyı paylaşım paylaşmadığı belirsizdir, ancak kümülatif etkilere sahiptirler. NGS döneminde belirsiz öneme sahip çok sayıda varyasyon ortaya çıkacaktır. Veri analizi ve filtreleme oldukça zor ancak hayati öneme sahip olacaktır. Nedensel ilişkiyi doğrulamak için mutasyona yönlendirilmiş transgenik modeller veya dönüşüm deneyleri kullanılmalıdır. Ancak, bilinen POI genlerinin birçoğunun kendi başlarına eksik penetrens veya değişken ifade özellikleri sergilerken uyumlu bir şekilde çalıştığı görüldüğünden, herhangi bir POI hastasında tek bir genetik değişikliği "nedensel" olarak tanımlamak giderek zorlaşmaktadır. Genetik ve fenotip arasındaki ilişki daha fazla araştırma gerektirmektedir.

POI açısından kimin risk altında olduğunu belirlemek hala zordur. NGS teknolojilerinin klinik pratikteki potansiyeli çok büyüktür.

Etik

Etik Kurul Onayı: İnsan katılımcıları içeren çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komitesi tarafından onaylanmış olup (karar no: TÜTF-BAEK 2018/319, tarih: 01.10.2018) ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Teşekkür

Bu çalışmaya katılan tüm katılımcılara teşekkür ediyoruz.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.G., S.Y., K.E., S.A., Konsept: H.G., E.A., K.E., S.A., Dizayn: E.İ.A., Veri Toplama veya İşleme: E.İ.A., H.G., S.Y., H.S.G., D.Z., E.A., Analiz veya Yorumlama: E.İ.A., S.D., Literatür Arama: E.İ.A., Yazan: E.İ.A.

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

Finansal Destek: Makalenin konusu olan çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri 2019/278 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Yazar(lar) bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayımlanması için finansal destek aldıklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990;53:804-10.
2. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1470-5.
3. França MM, Mendonça BB. Genetics of primary ovarian insufficiency in the next-generation sequencing era. *J Endocr Soc* 2019;4:37.
4. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31:926-37.
5. Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2023;26:95-102; Conway GS. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1997;9:202-6.
6. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015;21:787-808.
7. Oral E, Toksoy G, Sofiyeva N, Celik HG, Karaman B, Basaran S, et al. Clinical and genetic investigation of premature ovarian insufficiency cases from Turkey. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48:817-23.
8. Tamhankar PM, Tamhankar VP, Vaniawala S. Genetics of premature ovarian insufficiency. *Fertility Science and Research.* 2024;11:6.
9. Bestetti I, Castronovo C, Sironi A, Caslini C, Sala C, Rossetti R, et al. High-resolution array-CGH analysis on 46,XX patients affected by early onset primary ovarian insufficiency discloses new genes involved in ovarian function. *Hum Reprod.* 2019;34:574-83.
10. Sullivan SD, Welt C, Sherman S. FMR1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med.* 2011;29:299-307.
11. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet.* 1999;36:767-70.
12. França MM, Funari MFA, Lerario AM, Santos MG, Nishi MY, Domenice S, et al. Screening of targeted panel genes in Brazilian patients with primary ovarian insufficiency. *PLoS ONE.* 2020;15:0240795.
13. Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G, Gompel A, Catteau-Jonard S, et al. Next generation sequencing should be proposed to every woman with "idiopathic" primary ovarian insufficiency. *J Endocr Soc.* 2021;5:bvab032.
14. Frank M, Prenzler A, Eils R, Graf von der Schulenburg JM. Genome sequencing: a systematic review of health economic evidence. *Health Econ Rev.* 2013;3:29.
15. Fonseca DJ, Patiño LC, Suárez YC, de Jesús Rodríguez A, Mateus HE, et al. Next generation sequencing in women affected by non-syndromic premature ovarian failure displays new potential causative genes and mutations. *Fertil Steril.* 2015;104:154-62.
16. Fassnacht W, Mempel A, Strowitzki T, Vogt P. Premature ovarian failure (POF) syndrome: towards the Molecular Clinical Analysis of its genetic complexity. *Curr Med Chem.* 2006;13:1397-410.
17. Knight AK. Explaining the unexplained: new genetic mutations in unexplained premature ovarian insufficiency. *FS Rep.* 2020;1:168-9.
18. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019;35:1978-80.
19. Nishiyama T. Cohesion and cohesin-dependent chromatin organization. *Curr Opin Cell Biol.* 2019;58:8-14.
20. Ward JD, Sutton PC, Werner AD, Costanza R, Mohr SH, Simmons CT. Is Decoupling GDP Growth from Environmental Impact Possible? *PLoS One.* 2016;11:164733.
21. Xiao WJ, He WB, Zhang YX, Meng LL, Lu GX, Lin G, et al. In-frame variants in STAG3 gene cause premature ovarian insufficiency. *Front Genet.* 2019;10:1016.
22. Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka K, et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med.* 2014;370:943-9.
23. Carramolino L, Lee BC, Zaballos A, Peled A, Barthelemy I, Shav-Tal Y, et al. SA-1, a nuclear protein encoded by one member of a novel gene family: molecular cloning and detection in hemopoietic organs. *Gene.* 1997;195:151-9.
24. Bouilly J, Bachelot A, Broutin I, Touraine P, Binart N. Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort. *Hum Mutat.* 2011;32:1108-13.
25. He WB, Banerjee S, Meng LL, Du J, Gong F, Huang H, et al. Whole-exome sequencing identifies a homozygous donor splice-site mutation in STAG3 that causes primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2018;93:340-4.
26. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics.* 2019;294:1527-34.
27. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:795-807.
28. Luo W, Ke H, Tang S, Jiao X, Li Z, Zhao S, et al. Next-generation sequencing of 500 POI patients identified novel responsible monogenic and oligogenic variants. *J Ovarian Res.* 2023;16:39.
29. Qin Y, Choi Y, Zhao H, Simpson JL, Chen ZJ, Rajkovic A. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure. *Am J Hum Genet.* 2007;81:576-81.
30. Jiao SY, Yang YH, Chen SR. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutation in humans and corresponding knockout/mutated mice. *Hum Reprod Update.* 2021;27:154-189.
31. Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, Livera G, Monniaux D, Persani L, et al. Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:400-19.



Metastatik Kolorektal Kanser Tedavisinde Regorafenib Etkinliğini Etkileyen Prognostik Faktörler

Prognostic Factors Influencing the Efficacy of Regorafenib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

© Nadiye SEVER, © İbrahim Vedat BAYOĞLU

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

ÖZ

Amaç: Metastatik kolorektal kanser (mCRC), standart tedavi seçeneklerini tüketmiş hastalarda önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. Oral bir multikinaz inhibitörü olan regorafenib, refrakter mCRC hastalarında kullanım için onaylanmıştır, ancak gerçek yaşamdaki etkinliği hala araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, regorafenibin mCRC hastalarındaki etkinliğini ve klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, en az iki sıra sistemik tedaviden sonra progresyon gösteren mCRC hastalarında regorafenibin etkinliğini değerlendirmektedir. Çalışmaya toplam 120 hasta dahil edilmiştir. Sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri Cox regresyon modelleri kullanılarak oluşturulmuştur.

Bulgular: Hastaların 46'sı (38,3) kadındı ve ortalama yaş 58 bulundu. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 3,38, medyan genel sağkalım (GS) ise 8,01 ay olarak bulundu. Yaş ve BRAF mutasyon durumu PFS için önemli prognostik faktörler olarak belirlendi. 65 yaş altı hastalarda PFS 65 yaş ve üstü hastalara kıyasla daha kısaydı ($p=0,045$). BRAF mutasyonu olan hastalar, mutasyonu olmayanlara göre anlamlı derecede daha kısa PFS gösterdi (1,84 vs. 3,41 ay, $p=0,014$). GS analizinde, ECOG skoru ($p=0,022$), regorafenib dozunun azaltılması ($p=0,005$) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) düzeyi ($p=0,004$) bağımsız prognostik faktörlerdi. KRAS ve NRAS mutasyonları, primer tümör lokalizasyonu ve kemoterapi ile kombine edilen önceki hedefe yönelik tedaviler, PFS veya GS'yi anlamlı şekilde etkilemedi.

Sonuç: Regorafenib üçüncü basamak ve sonrasında mCRC tedavisinde etkili bir seçenektir ve ECOG performans skoru, regorafenib doz ayarlamaları ve CA19-9 düzeyleri sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Regorafenib, metastatik kolorektal kanser, sağkalım

ABSTRACT

Aim: Metastatic colorectal cancer (mCRC) remains a significant clinical challenge for patients who have exhausted standard treatment options. Regorafenib, an oral multikinase inhibitor, is approved for use in refractory with mCRC patients; however, its real-world efficacy continues to be an area of ongoing research. This study aimed to evaluate the efficacy and clinical outcomes of regorafenib in mCRC patients.

Materials and Methods: This retrospective study assessed the efficacy of regorafenib in mCRC patients who had progressed after at least two lines of systemic therapy. A total of 120 patients were included in the study. Univariate and multivariate analyses of factors affecting survival were conducted using the Cox regression models.

Results: Of the patients, 46 (38.3%) were female and the median age was 58 years. The median progression-free survival (PFS) was 3.38 months and the median overall survival (OS) was 8.01 months. Age and BRAF mutation status were determined as important prognostic factors for PFS. Patients under 65 years of age had a shorter PFS compared to patients aged 65 years and older ($p=0.045$). Patients with BRAF mutations exhibited significantly shorter PFS compared to those without the mutation (1.84 vs. 3.41 months, $p=0.014$). In OS analysis, ECOG score ($p=0.022$), regorafenib dose reduction ($p=0.005$) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level ($p=0.004$) were independent prognostic factors. KRAS and NRAS mutations, primary tumor localization and prior targeted therapies combined with chemotherapy did not significantly affect PFS or OS.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nadiye SEVER, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.nadya@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7312-3827

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Sever N, Bayoğlu İV. Prognostic factors influencing the efficacy of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. Nam Kem Med J. 2025;13(2):170-177

©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: Regorafenib is an effective option for the treatment of mCRC in third-line and beyond. ECOG performance status, regorafenib dose adjustment and CA19-9 levels are significant factors influencing survival.

Keywords: Regorafenib, metastatic colorectal cancer, survival

GİRİŞ

Kolorektal kanser (CRC) yaygın bir malignitedir ve kanserle ilişkili ölümlerde yüksek bir oranı sahiptir¹⁻². Görülme sıklığı artmasına rağmen, muhtemelen erken tanı, cerrahi başarı ve tedavi seçenekleri nedeniyle ölüm oranı düşmektedir³. Oksaliplatin veya irinotekan ile kombine edilen floropirimidin bazı tedaviler, uzun yıllardır metastatik kolorektal kanser (mCRC) tedavisinin temelini oluşturmaktadır⁴. Ancak, standart birinci ve ikinci basamak tedavi alternatiflerini tüketmiş hastalar için etkili üçüncül ve ötesi terapötik seçeneklere yönelik artan bir klinik talep bulunmaktadır. İyi performans durumu (PS) ve tedaviye yanıt verme potansiyeli olan mCRC hastalarında, direnç gelişimi ve erken basamaklarda etkili seçeneklerin tükenmesi, üçüncü basamakta ve sonrasında hastalık yönetimini zorlaştırır. Regorafenib bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve bu amaçla 3. basamakta ve sonrasında kullanılan bir tedavi seçeneğidir⁵. Klinik çalışmalar, özellikle REFLECT ve CONCUR çalışmaları, regorafenib'in belirgin bir sağkalım avantajı olduğunu göstermiştir⁶. Etkinliği faz 3 çalışmalarda gösterilmiş olsa da, regorafenib'in klinik etkinliğini belirleyen prognostik ve öngörücü faktörler tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu (sağ veya sol kolon) ve KRAS, NRAS ve BRAF gibi moleküler mutasyon profilleri tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörler arasındadır. Özellikle sağ ve sol kolon tümörleri arasındaki biyolojik farklılıklar nedeniyle, regorafenib'in etkinliğinin bu gruplarda farklı olup olmadığı henüz net değildir.

Üçüncü basamak tedavi ve sonrasında mCRC hastalarında regorafenib'in genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki rolünü araştırdık. mCRC'de ikinci basamak tedavi sonrasında regorafenib kullanımına ilişkin gerçek dünya verilerinin sınırlı olması göz önüne alındığında, bu çalışma sağkalım sonuçlarını etkileyebilecek hasta özellikleriyle ilgili klinik açıdan ilişkili gözlemler sağlamayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2017 ile Kasım 2024 arasında patoloji ünitesi tarafından kolorektal adenokarsinom tanısı konulan ve tıbbi onkoloji polikliniğinde görülen hastalar retrospektif olarak analiz edildi. On yedi yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (karar no: 09.2024.1591, tarih: 24.12.2024) onaylanmıştır. Tüm hastalar metastatik

dönemde herhangi bir basamakta regorafenib aldı. Bu çalışmada, tedavi potansiyeli olan ve kemoterapi seçeneklerini tüketmiş hastalarda regorafenib üçüncü basamak veya daha sonraki tedavi olarak seçildi. Üçüncü basamak tedavi seçimi kemoterapiye verilen önceki yanıtla dayanıyordu. Özellikle, kemoterapiyle altı aydan uzun süre remisyona ulaşmış hastalarda, kemoterapinin yeniden denemesi ilk üçüncü basamak seçeneği olarak tercih edildi. Ancak, kemoterapi altında hızlı ilerleme yaşayan hastalarda, üçüncü basamak ortamında regorafenib önceliklendirildi. Bu seçim kriterleri, tedavi kararlarının hastalık dinamiklerine ve bireysel hasta yanıt modellerine göre uyarlanmasını sağladı.

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Regorafenib'e yanıt radyolojik değerlendirmeye göre tanımlandı. Tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR) veya stabil hastalık (SD) elde eden hastalar yanıt verenler olarak sınıflandırılırken, progresif hastalığı (PD) olanlar yanıt vermeyenler olarak kategorize edildi. Hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik veritabanından elde edildi. Regorafenib alan hastalarda yaş, cinsiyet, Doğu kooperatif onkoloji grubu performans durumu (ECOG-PS), tümör yeri, kemoterapi ile birlikte kullanılan hedefli tedaviler, RAS ve BRAF mutasyonlarının varlığı gibi parametrelerin GS ve PFS ile ilişkisi analiz edildi. Veri setinde doz azaltımları kaydedilmiş olsa da, çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle hasta kayıtlarında advers olayların ayrıntılı dokümantasyonu sürekli olarak mevcut değildi. Bu nedenle, toksisite profillerinin kapsamlı bir analizi gerçekleştirilemedi. Ancak, mevcut notlara dayanarak, regorafenib doz değişikliği için en sık bildirilen nedenler anoreksi, yorgunluk ve el-ayak cilt reaksiyonu gibi dermatolojik toksisiteydi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS yazılım programı sürüm 26.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler medyan çeyrekler aralığı (IQR) olarak özetlendi, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılması kategori sayısına bağlı olarak Mann-Whitney U testi (iki grup için) veya Kruskal-Wallis testi (üç veya daha fazla grup için) kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler uygun şekilde ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanılarak analiz edildi. Her alt grup için sağkalım eğrileri %95 güven aralıkları (GA) ile Kaplan-Meier yöntemi

kullanılarak oluşturuldu. Gruplar arası sağkalım farkları log-rank testi kullanılarak değerlendirildi. Prognostik faktörler başlangıçta tek değişkenli analizle değerlendirildi ve p-değeri 0,05'ten küçük olan faktörler daha sonra çok değişkenli analize dahil edildi. Tehlike oranları (HR'ler) Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak hesaplandı. 0,05'ten küçük bir p-değeri tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Popülasyonun Özellikleri: Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya üçüncü basamak veya daha sonraki basamaklarda regorafenib alan toplam 120 mCRC hastası dahil edildi. Ortanca yaş 58 idi (IQR: 50,2-65,7). 120 hastanın 74'ü (%61,7) erkekti. ECOG-PS, hastaların 101'inin (%84,2) 0-1 arasında bir skora sahip olduğunu gösterdi. 80'inin (%66,7) vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² idi. Hastaların çoğunda sol taraflı primer tümörler (%75) ve eş zamanlı metastazlar (%58,3) vardı. Hastaların %20'sinde karaciğerle sınırlı metastazlar mevcuttu. KRAS mutasyonu olguların %50'sinde, NRAS mutasyonu olguların %16,7'sinde ve BRAF mutasyonu olguların %3,3'ünde tespit edildi. Hedefli tedaviler açısından, hastaların %38,3'ü herhangi bir adımda kemoterapi ile kombinasyon halinde anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tedavisi alırken, %80'i anti-damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavisi aldı. Regorafenib hastaların %71,7'sinde üçüncü basamak tedavi olarak uygulandı ve %70,8'inde dozaj azaltımı gerekti. Regorafenib'e en iyi yanıt hastaların %11,7'sinde PR, %17,5'inde SD ve %70,8'inde PD. Hiçbir hastada CR gözlenmedi (Tablo 1).

Sağkalım Analizi

Tüm popülasyonda medyan PFS 3,38 ay iken, medyan GS 8,01 ay olarak bulundu (Şekil 1).

Progresyonsuz Sağkalım Sonuçları ve Analizi

Yaşın PFS için önemli bir faktör olduğu bulundu; <65 yaşındaki hastaların PFS'si ≥ 65 yaşındakilere kıyasla biraz daha kısaydı (3,35'e karşı 3,41 ay, p=0,045). BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastaların PFS'si mutasyonu olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötüydü (1,84'e karşı 3,41 ay, p=0,014). Ayrıca, regorafenib'e yanıt verenler, yanıt vermeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir PFS gösterdi (4,96-3,02 ay, p<0,001), bu da regorafenib ile hastalık kontrolü sağlamanın klinik önemini güçlendirdi. Cinsiyet (0,496), ECOG-PS (0,390), VKİ (0,718), primer tümör yeri (0,299), tanı anındaki metastatik durum (0,460), daha önceki hedefli tedaviler (anti-VEGF p=0,682, anti-EGFR p=0,692), regorafenib dozunun azaltılması (p=0,423), karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi (p=0,145) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) düzeyi (p=0,496) dahil olmak üzere diğer faktörler PFS'yi anlamlı derecede etkilemedi (Tablo 2).

Tablo 1. Popülasyonun özellikleri: demografik ve klinik özellikler

Yaş, yıl	
Medyan (IQR)	58 (50,2-65,7)
Yaş grubu, n (%)	
<65	84 (70)
≥ 65	36 (30)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	46 (38,3)
Erkek	74 (61,7)
ECOG-PS, n (%)	
0/1	101 (84,2)
≥ 2	19 (15,8)
VKİ grubu, n (%)	
<25 kg/ m ²	40 (33,3)
≥ 25 kg/m ²	80 (66,7)
Tümör tipi, n (%)	
Kolon	84 (70)
Rektum	36 (30)
Primer tümörün yönü	
Sağ taraf	30 (25)
Sol taraf	90 (75)
Metastatik durum*, n (%)	
Metakronize	50 (41,7)
Senkronize	70 (58,3)
Metastatik bölge, n (%)	
Tek bölge	29 (24,2)
Çoklu bölge	91 (75,8)
Sadece karaciğer metastazı ^a , n (%)	
Evet	24 (20)
Hayır	96 (80)
Primer tümör cerrahisi, n (%)	
Evet	97 (82,2)
Hayır	21 (17,8)
KRAS mutasyonu, n (%)	
Evet	60 (50)
Hayır	60 (50)
NRAS mutasyonu, n (%)	
Evet	20 (16,7)
Hayır	100 (83,3)
BRAF mutasyonu, n (%)	
Evet	4 (3,3)
Hayır	116 (96,7)
Anti-EGFR tedavisi, n (%)	
Evet	46 (38,3)
Hayır	74 (61,7)
Anti-VEGF tedavisi, n (%)	
Evet	96 (80)
Hayır	24 (20)

Tablo 1. Devamı

Regorafenib tedavi basamağı, n (%)	
3.	86 (71,7)
4. veya üstü	34 (28,3)
Regorafenib doz azaltımı, n (%)	
Evet	85 (70,8)
Hayır	35 (29,2)
Regorafenibe en iyi yanıt, n (%)	
Kısmi yanıt	14 (11,7)
Stabil yanıt	21 (17,5)
Progresif yanıt	85 (70,8)
IQR: Çeyrekler aralığı, ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu, VKİ: Vücut kitle indeksi, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, VEGF: Damar endotelial büyüme faktörü	

Genel Sağlık Sonuçları ve Analizi

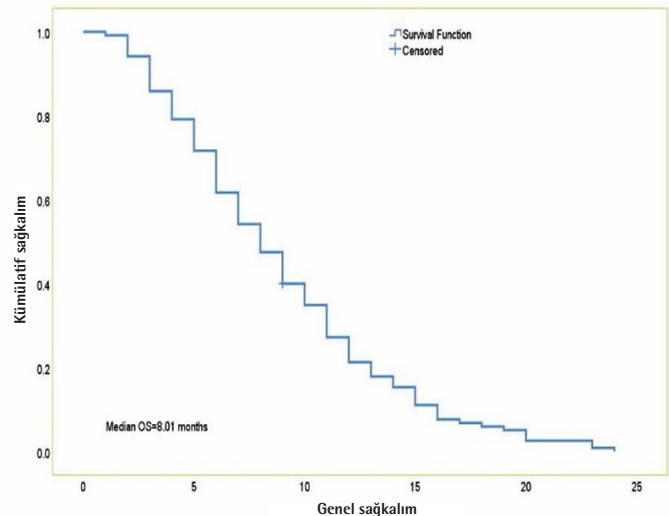
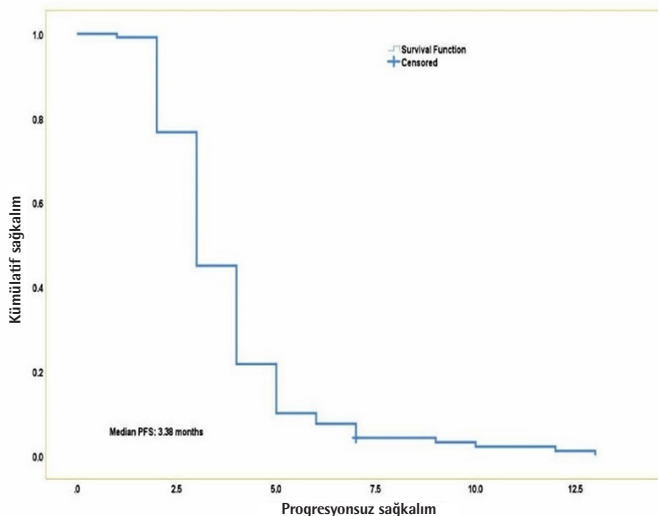
Tek değişkenli analiz sonuçları ECOG-PS 1-2 ($p=0,022$), regorafenib doz azaltımı ($p=0,005$), CEA düzeyi ($p=0,005$) ve CA19-9 düzeyinin ($p=0,004$) GS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ek olarak, regorafenibe yanıt verenlerin GS'si yanıt vermeyenlere kıyasla anlamlı şekilde daha uzundu (10,84'e karşı 6,47 ay, $p<0,001$). BRAF mutasyonu olan hastalar mutasyona uğramamış olgulara kıyasla sayısal olarak daha kötü GS gösterse de (2,43'e karşı 7,95 ay), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,242$). Yaş ($p=0,240$), cinsiyet ($p=0,856$), tümör yeri ($p=0,245$), metastatik bölge ($p=0,096$), önceki anti-EGFR ($p=0,644$) veya anti-VEGF tedavileri (0,762) ve tedavi basamağı ($p=0,530$) dahil olmak üzere diğer klinik ve moleküler özellikler GS ile anlamlı şekilde ilişkili değildi (Tablo 2). Çok değişkenli analizde, sonuçlar ECOG-PS'nin (HR: 1,82; %95 GA: 1,08-3,06), regorafenib doz azaltımının (HR: 1,58; %95 GA: 1,04-2,41), CA19-9 düzeyinin (HR: 2,14; %95 GA: 1,43-3,22) ve regorafenib yanıtının (HR: 0,38; %95 GA: 0,24-

0,60, $p<0,001$) GS'nin anlamlı öngörücüleri olmaya devam ettiğini göstermektedir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışma, üçüncü basamak bakım ve ötesindeki ortamlarda regorafenib'in mCRC için gerçek yaşam etkinliğini değerlendirdi ve tedavi sonuçlarını etkileyen klinik ve moleküler faktörleri araştırdı. Bulgularımız, daha önce bildirilen verilerle tutarlı olan 3,38 aylık bir medyan PFS ve 8,01 aylık bir medyan GS gösterdi. Özellikle, yaş ve BRAF mutasyonu PFS için prognostik faktörler iken, ECOG-PS, regorafenib doz azaltımı ve CA19-9 düzeyleri GS için prognostik faktörler olarak belirlendi. Ek olarak, analizimiz regorafenib'e yanıt veren hastaların yanıt vermeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha uzun PFS ve GS'ye sahip olduğunu ortaya koydu ve bu da regorafenib ile hastalık kontrolüne ulaşmanın klinik önemini daha da desteklemektedir. Bu bulgular, regorafenib'in mCRC için sonraki tedavi basamaklarında uygulanabilir bir tedavi seçeneği olarak rolünü ortaya koymaktadır.

Ağır tedavi gören mCRC hastalarında regorafenibi değerlendiren temel CORRECT çalışması, 1,9'luk bir medyan PFS ve 6,4 aylık bir medyan GS bildirerek, bu zorlu hasta popülasyonunda terapötik faydasını desteklemiştir⁷. Benzer şekilde, Asyalı hastalarda yürütülen CONCUR çalışması da benzer sonuçlar bulmuş ve regorafenib, plaseboya kıyasla PFS ve GS'yi iyileştirmiştir⁶. Özellikle, çalışmamızda gözlemlenen medyan GS, CORRECT (6,4 ay) ve CONCUR (8,4 ay) çalışmalarına kıyasla daha uzundu^{6,7}. Bu farkı açıklayan birkaç faktör olabilir. Öncelikle, kohortumuz ağırlıklı olarak ECOG-PS'si 0-1 (%84,2) olan hastalardan oluşuyordu ve bu da nispeten daha iyi bir işlevsel durum olduğunu gösteriyordu; oysa CORRECT ve CONCUR çalışmaları daha geniş bir ECOG-PS skoru aralığı



Şekil 1. Sağlık sonuçları: PFS ve GS için Kaplan-Meier tahminleri

PFS: Progresyonsuz sağkalım, GS: Genel sağkalım

Tablo 2. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için belirleyicilerin tek değişkenli analizi

	Medyan PFS (ay)	HR (%95 GA)	p	Medyan GS (ay)	HR (%95 GA)	p-değeri
Yaş <65 ≥65	(ay)	HR (%95 GA)	p	Medyan GS (ay)	HR (%95 GA)	p-değeri
Cinsiyet Erkek Kadın	3,41 (3,10-3,72) 3,31 (3,06-3,56)	0,88 (0,60-1,27)	0,496	7,82 (6,00-9,63) 8,08 (7,02-9,14)	1,03 (0,71-1,50)	0,856
ECOG-PS 0/1 ≥2	3,41 (3,24-3,60) 2,92 (2,22-3,62)	1,23 (0,75-2,02)	0,390	8,70 (7,65-9,75) 5,81 (4,18-7,45)	1,78 (1,08-2,96)	0,022
VKİ grubu <25 kg/ m ² ≥25 kg/m ²	3,58 (3,11-4,05) 3,31 (3,01-3,62)	1,07 (0,71-1,62)	0,718	7,36 (5,81-8,90) 8,90 (7,31-10,50)	0,71 (0,47-1,08)	0,114
Tümör tipi, n (%) Kolon Rektum	3,35 (3,02-3,67) 3,34 (3,04-3,66)	0,80 (0,54-1,21)	0,299	8,08 (6,46-9,70) 7,82 (5,84-9,8)	0,78 (0,51-1,18)	0,245
Primer tümör yönü Sağ taraf Sol taraf	3,35 (2,75-3,95) 3,35 (3,15-3,54)	1,07 (0,95-1,21)	0,375	6,37 (4,39-8,35) 8,77 (7,58-9,96)	1,10 (0,97-1,24)	0,129
Metastatik durum Metakronize Senkronize	3,41 (3,14-3,68) 3,35 (3,12-3,57)	1,14 (0,79-1,66)	0,460	7,95 (6,16-9,73) 7,75 (6,07-9,43)	1,43 (0,97-2,11)	0,068
Metastatik bölge Tek bölge Çoklu bölgeler	3,48 (3,02-3,94) 3,35 (3,12-3,57)	1,18 (0,77-1,81)	0,426	7,65 (5,75-9,56) 8,34 (7,03-9,65)	1,43 (0,93-2,20)	0,096
Sadece karaciğer metastazı Evet Hayır	3,48 (2,81-4,15) 3,35 (3,15-3,55)	1,10 (0,70-1,72)	0,676	7,65 (5,9-9,35) 8,14 (6,72-9,56)	1,28 (0,81-2,01)	0,283
Primer tümör cerrahisi Evet Hayır	3,35 (3,15-3,54) 3,41 (2,80-4,03)	1,17 (0,72-1,90)	0,719	8,08 (6,90-9,26) 9,59 (4,62-14,56)	0,87 (0,53-1,42)	0,582
RAS mutasyonu Evet Hayır	3,48 (3,24-3,72) 3,28 (3,06-3,51)	0,92 (0,663-1,32)	0,648	8,70 (7,05-10,35) 7,65 (6,82-8,49)	0,95 (0,66-1,38)	0,819
BRAF mutasyonu Evet Hayır	1,84 (0,74-2,93) 3,41 (3,23-3,60)	3,26 (1,18-8,96)	0,014	2,43 (1,10-9,12) 7,95 (6,76-9,13)	1,80 (0,66-4,92)	0,242
Anti-EGFR tedavisi Evet Hayır	3,48 (3,26-3,70) 3,22 (2,87-3,56)	0,93 (0,64-1,35)	0,692	7,89 (6,50-9,26) 8,14 (6,17-10,12)	1,09 (0,75-1,59)	0,644
Anti-VEGF tedavisi Evet Hayır	3,41 (3,18-3,64) 3,31 (3,20-3,43)	1,13 (0,62-2,07)	0,682	8,14 (6,83-9,46) 7,82 (3,80-11,83)	1,09 (0,60-2,01)	0,762
Regorafenib tedavi basamağı 3. 4. veya üstü	3,31 (3,10-3,53) 3,64 (3,36-3,92)	0,84 (0,56-1,26)	0,394	7,81 (6,14-9,45) 8,08 (6,62-9,53)	1,05 (0,75-1,47)	0,530
Regorafenib doz azaltımı Evet Hayır	3,35 (3,14-3,56) 3,41 (2,94-3,89)	1,17 (0,78-1,76)	0,423	7,65 (6,17-9,14) 9,59 (7,31-11,88)	1,78 (1,18-2,70)	0,005

Table 2. Devamı

	Medyan PFS (ay)	HR (%95 GA)	p	Medyan GS (ay)	HR (%95 GA)	p-değeri
Regorafenib yanıtı						
Yanıtsızlar	3,02 (2,78-3,26)	0,05 (0,02-0,10)	<0,001	6,47 (5,48-7,46)	0,40 (0,26-0,62)	<0,001
Yanıt verenler	4,96 (4,61-5,31)			10,84 (9,46-12,22)		
CEA						
<58	3,48 (3,26-3,70)	1,31 (0,90-1,90)	0,145	8,77 (6,82-10,72)	1,72 (1,17-2,53)	0,005
≥58	3,08 (2,79-3,38)			6,73 (4,99-8,48)		
CA19-9						
<74	3,35 (3,13-3,57)	1,14 (0,77-1,67)	0,496	9,03 (7,12-10,95)	1,75 (1,19-2,58)	0,004
≥74	3,48 (2,85-4,11)			6,37 (4,18-8,57)		

PFS: Progresyonsuz sağkalım, HR: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, GS: Genel sağkalım, ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, VEGF: Damar endotelial büyüme faktörü, CEA: Karsinoembriyonik antijen, CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

içeriyordu ve bu da sağkalımı olumsuz etkileyebilirdi. İkinci olarak, hastalarımızın daha yüksek bir oranı daha önce hedefli tedaviler, özellikle anti-VEGF ajanları almıştı ve bu da GS'nin iyileşmesine katkıda bulunmuş olabilir. Ek olarak, gerçek dünya çalışması olarak, esnek dozaj stratejileri ve kişiselleştirilmiş hasta yönetimi daha iyi tolere edilebilirliğe ve daha uzun tedavi süresine yol açmış ve sonuçta sağkalımı artırmış olabilir. Son olarak, zaman içinde destekleyici bakımdaki ilerlemeler de çalışmamızda gözlemlenen iyileştirilmiş GS'ye katkıda bulunan bir faktör olabilir. Farklı bir büyük randomize çalışmada, tedavi olarak regorafenib alan mCRC hastalarının medyan genel sağkalımı 5,6 ay ve 12 aylık sağkalım oranı %22 idi⁸. Çalışmamız bu bulgularla uyumlu olduğunu göstererek, regorafenib'in bu hasta grubundaki etkinliğini daha da doğruladı. Sonuçlarımızın ECOG-PS ve regorafenib doz azaltımı gibi faktörlerin sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini de vurgulayarak, mCRC yönetiminde daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine yönelik potansiyel olduğunu göstermektedir.

Bugüne kadar, mCRC'de regorafenib'e yanıtı tahmin edecek bir biyobelirteç bulunmamıştır, ancak kanıtlar, hedefli tedavilere daha önce maruz kalmanın daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, CORRECT çalışmasında, tüm hastalar daha önce bevacizumab almıştı ve hastaların %52'si anti-EGFR tedavisine maruz kalmıştı. CONCUR çalışmasında, bu oranlar sırasıyla %41 ve %35 idi⁹. CONCUR çalışmasında gözlemlenen daha iyi GS, bu sonuçlardan etkilenmiş olabilir. Kemoterapiye dirençli, antianjiyojenik-naif mCRC'lu¹⁰ hastalarda regorafenib'i değerlendiren tek kollu, faz 2b bir çalışmada benzer sonuçlar bildirildi ve bu CONCUR bulgularıyla tutarlıydı. Benzer şekilde, çalışmamızda hastaların %80'i daha önce anti-VEGF tedavisi görmüşken, %38,3'ü tedavi süreçleri boyunca bir noktada anti-EGFR tedavisi görmüştü. Bu yüksek oranda önceki hedefli tedavi maruziyetine rağmen, bulgularımız CORRECT ve CONCUR'da bildirilenden sayısal olarak daha uzun olan 8,01 aylık bir medyan GS gösterdi. Bu durum, hasta seçimi, tedavi dizilimi ve ek prognostik faktörlerin regorafenib ile

Tablo 3. Genel sağkalım için öngörücülerin çok değişkenli analizi

	HR (%95 GA)	p-değeri
ECOG-PS		
0-1	Ref	
≥2	1,82 (1,08-3,06)	0,025
Regorafenib doz azaltımı		
Hayır	Ref	
Evet	1,58 (1,04-2,41)	0,030
CEA		
<58	Ref	
≥58	1,29 (0,85-1,97)	0,225
CA19-9		
<74	Ref	
≥74	2,14 (1,43-3,22)	<0,001
Regorafenib yanıtı		
Yanıt vermeyenler	Ref	
Yanıt verenler	0,38 (0,24-0,60)	<0,001

HR: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, ECOG-PS: Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu, CEA: Karsinoembriyonik Antijen, CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

sağkalım sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Doz değişikliği, regorafenib tedavisinin kritik bir yönüdür, çünkü istenmeyen olaylar genellikle etkinliği tehlikeye atmadan tolere edilebilirliği korumak için doz azaltımlarını gerektirir. Çalışmamızda hastaların %70,8'inde doz azaltımı gerektiği ve çok değişkenli analiz bunu GS'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımladı. Bu bulgular, rutin klinik uygulamada regorafenibi değerlendiren büyük bir gözlemsel kohort olan REBECCA çalışmasından elde edilen gerçek dünya verileriyle tutarlıdır⁸. Daha düşük bir dozda başlamak ve toleransa göre ayarlamak, tedavi uyumunu artırmak için klinik uygulamada yaygın bir yaklaşımdır. Dahası, ortaya çıkan kanıtlar, ReDOS denemesinde araştırıldığı gibi, regorafenibin daha düşük bir dozda başlatılması ve ardından titrasyon yapılmasının toleransı ve genel tedavi başarısını artırabileceğini göstermektedir¹¹. Bu

bulgular, ağır tedavi gören mCRC hastalarında regorafenibin klinik faydasını artırmak için kişiselleştirilmiş dozlama stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Regorafenib'in etkinliğinde moleküler değişikliklerin rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir. CORRECT çalışmasında, KRAS, NRAS ve BRAF mutasyon durumları tedavi sonuçlarıyla anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmemiştir ve bu da regorafenib'in antitümör etkilerini RAS mutasyon durumundan bağımsız olarak uyguladığını göstermektedir⁷. CONCUR çalışmasının alt grup analizi ayrıca RAS mutantı ve vahşi tip tümörler arasında GS'de anlamlı bir fark bulamamıştır⁶. Ancak, daha küçük retrospektif çalışmalar BRAF mutasyonlarını regorafenib ile tedavi edilen hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirmiştir ve bu muhtemelen BRAF mutant mCRC'nin doğası gereği zayıf prognozunu yansıtmaktadır¹². Çalışmamızda sonuçlar literatürle tutarlıydı, KRAS ve NRAS mutasyonları PFS veya GS'yi anlamlı derecede etkilemiyordu. Yine de, bu istatistiksel anlamlılık eksikliği dikkatli yorumlanmalıdır, çünkü bu mutasyonlar tümör biyolojisinin yalnızca sınırlı bir yönünü temsil etmektedir. Yolak çapraz karışımı, epigenetik düzenleme ve tümör-stroma etkileşimleri gibi diğer faktörler, özellikle hasta heterojenliğinin yüksek olduğu gerçek dünya ortamlarında, terapötik direnç ve yanıt değişkenliğine katkıda bulunabilir. Ancak, kohortumuzda BRAF mutasyonlu hastalarda daha kısa GS'ye doğru bir eğilim vardı, fakat muhtemelen sınırlı örneklem büyüklüğünden dolayı fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, CEA ve CA19-9 gibi tümör belirteçlerinin prognostik önemi klinik uygulamada tartışma konusu olmaya devam ediyor. Çalışmalar, yüksek CA19-9 seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini göstermiştir¹³. Tedavi sonuçları ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler de literatürde rapor edilmiştir; yüksek trombosit sayısı ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı daha kötü GS ile ilişkilendirilirken, daha yüksek lenfosit sayısı daha iyi GS ile ilişkilendirilmiştir^{14,15}. Çalışmamızda, yüksek CA19-9 düzeylerinin regorafenib etkinliğinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu, CEA düzeylerinin ise sağkalım sonuçlarıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı bulundu. CA19-9, epitel hücrelerde ifade edilen ve musin üreten adenokarsinomlar tarafından salgılanan siyalikleşmiş bir Lewis antijenidir. Yükselmesi yalnızca daha yüksek tümör yükünü veya safra yolu tutulumunu değil, aynı zamanda gelişmiş musin üretimi, desmoplastik reaksiyon ve artmış metastatik kapasite ile karakterize daha biyolojik olarak agresif bir fenotipi de yansıtabilir. Gastrointestinal malignitelerdeki önceki çalışmalar, yükselmiş CA19-9'un tedavi yanıtının azalması ve daha düşük sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna göre, regorafenib tedavisi bağlamında, bazal CA19-9 düzeyleri hem tümör yükünü hem de biyolojik saldırganlığı yansıtabilir ve potansiyel olarak sağkalım sonuçlarındaki gözlemlenen farklılıklara katkıda bulunabilir. Bu bulgular, CA19-9'un klinik uygulamada prognostik bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Regorafenib için güvenilir öngörücü biyobelirteçlerin

belirlenmesi, daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine olanak sağlayabilir ve daha fazla araştırmayı gerektirir.

Bulgularımız, ECOG-PS ve CA19-9 seviyelerinin sağkalım için önemli prognostik faktörler olması nedeniyle, mCRC için regorafenib tedavisinde hasta seçiminin önemini vurgulamaktadır. Doz azaltmalarının yüksek oranı, tedaviye uyumu iyileştirmek için dikkatli toksisite yönetimine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. BRAF mutant tümörleri daha kötü sonuçlara doğru bir eğilim gösterse de, sınırlı örneklem büyüklüğü kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir ve daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Gelecekteki çalışmalar, regorafenib yanıtını öngören biyobelirteçleri belirlemeye, tedavi dizilimini optimize etmeye ve klinik faydayı artırmak için kombinasyon stratejilerindeki rolünü değerlendirmeye odaklanmalıdır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarım, hastaların tedavi gruplarına rastgele atanmaması nedeniyle seçim yanlılığı potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu, daha iyi performans durumuna sahip hastaların veya tedaviyi daha uzun süre tolere edenlerin çok fazla temsil edilmesine yol açmış olabilirken, daha kötü prognoza sahip hastalar yeterince temsil edilmemiş olabilir. Ek olarak, analizimizde regorafenib tedavisinin kritik bir yönü olan yan etkilerle ilgili ayrıntılı veriler eksikti. Veri setimizde doz azaltımları kaydedilirken, bu değişikliklerin belirli nedenleri, şiddet derecelendirmesi ve zamanlaması sistematik olarak belgelenmemiştir. Bu durum, advers olaylar ile doz ayarlamaları arasındaki doğrudan ilişkiyi ve bunların tedavi uyumu ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirme yeteneğimizi sınırlandırmaktadır. Hastaların önemli bir kısmının doz azaltımına ihtiyaç duyması göz önüne alındığında, toksisitenin tedavi değişikliklerinde önemli bir rol oynamış olması muhtemeldir. Ancak, ayrıntılı advers olay profillerinin olmaması, belirli toksisitelerin sağkalım sonuçları üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olup olmadığını belirlememizi engellemektedir.

Nispeten küçük örneklem boyutu da sonuçların uygulanabilirliğini sınırlayabilir. Veriler tıbbi kayıtlardan alınmış olsa da, doz azaltımı ve hasta toleransı hakkında ayrıntılı bilgi kapsamlı bir şekilde toplanmamıştır. Doz azaltımları, regorafenib tedavisinin kritik bir yönüdür ve doz ayarlamalarının nedenleri ve zamanlaması hakkında ayrıntılı bilgi eksikliği, bu faktörlerin tedavi sonuçlarını nasıl etkilediğine dair anlayışımızı sınırlayabilir. GS ve PFS'yi değerlendirebilmemize rağmen, olumsuz olay profilleri gibi diğer ilgili faktörler değerlendirilemedi. Ayrıca, veri setimiz regorafenib sonrası tedavi rejimlerini ayrıntılı olarak içermemektedir. Çoğu hasta hastalığın ilerlemesi veya klinik kötüleşme nedeniyle daha fazla tedavi almadığından ve yeniden tedavi gören hastalarda

kemoterapiye yeniden başlama ile ilgili mevcut veriler kapsamlı bir analiz için yeterli olmadığından, sonraki tedavilerin sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiremedik.

SONUÇ

Regorafenib, ağır ön tedavi görmüş mCRC hastaları için etkili bir tedavi seçeneğidir ve hem GS'yi hem de PFS'yi iyileştirir. Önceki çalışmalarla tutarlı olan bulgularımız, tedavi sonuçlarını optimize etmede hasta seçimi ve doz değişikliğinin önemini vurgulamaktadır. Kesin öngörücü biyobelirteçlerin olmamasına rağmen, sonuçlarımız ECOG-PS, tedavi dozu ve CA19-9 düzeyleri gibi faktörlerin regorafenib ile tedavi edilen hastalarda sağkalım sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Genetik mutasyonlar ve bunların regorafenib etkinliği üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı kanıtlar göz önüne alındığında, moleküler profillemeye ve spesifik biyobelirteçlerin rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Gelecekteki prospektif çalışmalar, ECOG performans durumu ve CA19-9 düzeyleri gibi yerleşik prognostik faktörlerin neden regorafenib sonuçlarını tahmin etmeye devam ettiğini, yaygın mutasyon belirteçlerinin ise tutarlı ilişkileri göstermede başarısız olduğunu daha iyi açıklamak için klinik ve moleküler profillemeyi entegre etmeye odaklanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu proje, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (karar no: 09.2024.1591, tarih: 24.12.2024) onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Ocak 2017 ile Kasım 2024 arasında patoloji ünitesi tarafından kolorektal adenokarsinom tanısı konulan ve tıbbi onkoloji polikliniğinde görülen hastalar retrospektif olarak analiz edildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.S., Konsept: N.S., İ.V.B., Dizayn: N.S., İ.V.B., Veri Toplama veya İşleme: N.S., Analiz veya Yorumlama: N.S., İ.V.B., Literatür Arama: N.S., İ.V.B., Yazan: N.S.

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

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

KAYNAKLAR

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:1386-422.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144:1941-53.
3. Leto SM, Trusolino L. Primary and acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer: impact on future treatment strategies. *J Mol Med (Berl).* 2014;92:709-22.
4. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol.* 2005;23:9441-2.
5. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:329-59.
6. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:619-29.
7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-12.
8. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16:412.
9. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Characteristics and outcomes of patients enrolled in the CORRECT and CONCUR phase 3 trials of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology.* 2015;26:303-12.
10. Riechelmann RP, Leite LS, Bariani GM, Glasberg J, Rivelli TG, da Fonseca LG, et al. Regorafenib in patients with antiangiogenic-naïve and chemotherapy-refractory advanced colorectal cancer: results from a phase IIb trial. *Oncologist.* 2019;24:1180-7.
11. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1070-82.
12. Chu JE, Johnson B, Kugathasan L, Morris VK, Raghav K, Swanson L, et al. Population-based Screening for BRAF (V600E) in metastatic colorectal cancer reveals increased prevalence and poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2020;26:4599-605.
13. Komori A, Taniguchi H, Hamauchi S, Masuishi T, Kito Y, Narita Y, et al. Serum CA19-9 Response is an early predictive marker of efficacy of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2017;93:329-35.
14. Del Prete M, Giampieri R, Loupakis F, Prochilo T, Salvatore L, Faloppi L, et al. Prognostic clinical factors in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: implications for clinical management. *Oncotarget.* 2015;6:33982-92.
15. Arai H, Miyakawa K, Denda T, Mizukami T, Horie Y, Izawa N, et al. Early morphological change for predicting outcome in metastatic colorectal cancer after regorafenib. *Oncotarget.* 2017;8:110530-9.



Tipik Optik Nöritte Optik Nörit Tedavi Denemesi Protokolü ile Tedavi Sonuçları ve Sonuç Görme Keskinliği ile İlişkili Prognostik Faktörler: Gerçek Yaşam Verileri

Treatment Outcomes with the Optic Neuritis Treatment Trial Protocol in Typical Optic Neuritis and Prognostic Factors Associated with Final Visual Acuity: Real-Life Data

Abdulkadir Can ÇINAR¹, Ayça KÜPELİ ÇINAR¹, Ayşe Naz MUTLU DİNÇ¹, Tuğçe BEK¹, Ahmet Kürşad SAKALLIOĞLU¹, Rüveyde GARİP¹, Ezgi KULA², Hande GÜÇLÜ¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

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

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, tipik optik nörit tanısı konulan ve optik nörit tedavi denemesi (ONTT) protokolüne göre tedavi edilen hastaların etiyolojik, demografik ve klinik özelliklerini inceleyerek, uzun dönem görme keskinliği ile ilişkili prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir göz kliniğinde Ocak 2010 - Haziran 2023 tarihleri arasında ONTT protokolü ile tedavi edilen 106 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, etkilenen göz, başlangıç ve sonuç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), optik nöritin anterior veya retrobulber formda olması, rölatif afferent pupil defekti varlığı ve görme alanı defektleri değerlendirildi. Tedavi sonrası uzun dönem görme keskinliği ile ilişkili faktörler analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %57,5'i kadın olup yaş ortalaması $32,25 \pm 12,79$ olarak hesaplandı. Optik nörit, hastaların %53,7'sinde sağ gözde, %46,3'ünde sol gözde görüldü. Hastaların %13,2'sinde multipl skleroz (MS) tanısı mevcuttu. Başlangıç EİDGK ortalaması $0,33 \pm 0,41$, sonuç EİDGK ortalaması ise $0,65 \pm 0,38$ idi. Başlangıç EİDGK'nin yüksek olması ($p=0,01$) ve retrobulber optik nörit varlığı ($p=0,04$), uzun dönem görme prognozunun daha iyi olmasıyla anlamlı ilişki gösterdi.

Sonuç: ONTT protokolü ile tedavi edilen tipik optik nörit hastalarının büyük çoğunluğunda görme keskinliği olumlu etkilenmektedir. Başlangıç EİDGK ve optik nöritin retrobulber formda olması, olumlu prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. MS ile ilişkili olabilecek hastaların uzun vadeli takibi ve daha geniş ölçekli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anterior, nörit, optik, prognoz, retrobulber, görme keskinliği

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the etiological, demographic, and clinical characteristics of patients diagnosed with typical optic neuritis and treated according to the optic neuritis treatment trial (ONTT) protocol, as well as to assess prognostic factors associated with long-term visual acuity.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on 106 patients treated with the ONTT protocol at a tertiary eye clinic between January 2010 and June 2023. The patients' age, gender, affected eye, initial and final best-corrected visual acuity (BCVA), anterior or retrobulbar form of optic neuritis, presence of relative afferent pupillary defect, and visual field defects were evaluated. Factors influencing long-term visual acuity after treatment were analyzed.

Results: Of the patients, 57.5% were female, with a mean age of 32.25 ± 12.79 years. Optic neuritis was observed in 53.7% of right eyes and 46.3% of left eyes. Multiple sclerosis (MS) was diagnosed in 13.2% of patients. The mean initial BCVA was 0.33 ± 0.41 , while the final BCVA was 0.65 ± 0.38 . A higher initial BCVA ($p=0.01$) and the presence of retrobulbar optic neuritis ($p=0.04$) were significantly associated with better long-term visual prognosis.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdulkadir Can ÇINAR, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: kadicancinar@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3709-1922

Geliş Tarihi/Received: 27.02.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Çınar AC, Küpelİ Çınar A, Mutlu Dinç AN, Bek T, Sakallioğlu AK, Garip R, et al. Treatment outcomes with the optic neuritis treatment trial protocol in typical optic neuritis and prognostic factors associated with final visual acuity: real-life data. Nam Kem Med J. 2025;13(2):178-183

©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: Most patients with typical optic neuritis treated with the ONT protocol experienced improved visual acuity. Higher initial BCVA and retrobulbar optic neuritis were identified as positive prognostic factors. Long-term follow-up of patients with potential MS and larger-scale studies are necessary.

Keywords: Anterior, neuritis, optic, prognosis, retrobulbar, visual acuity

GİRİŞ

Optik sinirin enflamasyonu ile karakterize olan optik nöritte akut, tek taraflı, ağrılı görme kaybı meydana gelir¹. Hastaların yalnızca %0,4'ünde aynı anda her iki gözde de semptomlar gelişir². Optik nöritin varsayılan patofizyolojisi optik sinirin iltihabı ve demiyelinizasyonudur. Aktive edilmiş periferik T-hücreleri kan-beyin bariyerini geçerek sitokinler ve diğer enflamatuvar medyatörleri serbest bırakır ve bu da nöronal hücre ölümüne ve aksonal dejenerasyona yol açar³. Genellikle genç erişkinlerde ve daha sıklıkla kadınlarda görülmektedir⁴. Optik nörit insidansı, ekvatora daha yakın coğrafi konumlarla karşılaştırıldığında daha yüksek enlemlerde daha fazladır⁵. Dünya çapında tek taraflı optik nöritin görülme sıklığı yılda 100.000'de 0,94 ila 2,18 arasında değişmektedir⁶.

Optik nörit için sistematik bir sınıflama konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmalar genellikle farklı sınıflandırma sistemleri kullanır. Optik nörit geleneksel olarak klinik gerekçelerle tipik ve atipik formlara ayrılır. Tipik optik nöritin, idiyopatik optik nörit şeklinde görülen ve beyaz popülasyonda multipl skleroza (MS) dönüşme riski olan klinik olarak izole edilmiş bir demiyelinizan sendrom olduğu veya MS ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir⁷. Yani optik nöritin çoğu örneği, izole olarak veya MS'in belirtisi olarak ortaya çıkabilen idiyopatik enflamatuvar demiyelinizasyondan kaynaklanır⁸. Atipik optik nöritlerde görme keskinliğinin iyileşmesi daha zayıf olabilir ve optik sinir atrofi gelişme riski, idiyopatik veya MS ile ilişkili optik nöritten kaynaklanan tipik optik nörit hastalarına göre daha şiddetli olabilir⁹. Atipik olgular, göz ağrısının olmaması, muayenede eksüda ve kanamaların eşlik etmesi, çok şiddetli, bilateral veya ilerleyici görme kaybı veya görmenin geri kazanılamaması ile karakterizedir. Bu atipik optik nörit olguları arasında nöromiyelitis optika, otoimmün optik nöropati, kronik tekrarlayan enflamatuvar optik nöropati, idiyopatik tekrarlayan nöretinit ve sistemik hastalıklarla ilişkili optik nöropati bulunur¹⁰. Tipik optik nörit, olguların %25'inde MS'in başlangıç semptomudur ve uzun vadeli takip çalışmalarında, İngiltere ve ABD'de optik nörit ile başvuran hastaların %34-75'inde klinik olarak kesin MS'e dönüşüm bildirilmiştir¹¹.

Tipik optik nöritin tedavisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır ve sonuçları kortikosteroidlerin nihai görsel sonucu etkilemeden görmenin iyileşmesini hızlandığını göstermiştir¹². Atipik optik nörit genellikle kortikosteroid tedavisi gerektirir ancak sıklıkla buna ek olarak agresif immünosupresyon gerektirir¹⁰. 1988'de Spoor ve Rockwell¹³, optik nörit tedavisi için yüksek

doz intravenöz (IV) steroidleri değerlendirdikleri bir çalışmada mükemmel sonuçlar bildirmişler ve bu raporun ardından optik nörit tedavi denemesi (ONTD) başlatılmıştır. ONTD, oral veya IV steroidlerle tedavinin akut optik nöritten sonra görmede iyileşmeye veya görmenin daha hızlı iyileşmesine yol açıp açmadığını yanıtlamaya yardımcı olmak için tasarlanmış, yüksek doz IV metilprednizolon ve devamında oral steroidlerin kullanıldığı bir grup, sadece düşük doz oral steroidlerin kullanıldığı ikinci grup ve plasebo ile takip edilen üçüncü grup olarak hastalar seçilmiş ve elde edilen sonuçlar, 3 günlük yüksek doz IV metilprednizolonun 6 ay sonra görme keskinliğinin genel sonuçlarını değiştirmedikçe, ancak optik nöritten sonra görme iyileşmesini hızlandırdığını göstermektedir, ancak daha düşük doz oral steroidler, hala belirsiz olan nedenlerle tekrarlayan optik nörit insidansını artırmaktadır. Ayrıca ONTD'de kontrast duyarlılık, görme alanları ve renk görme, IV metilprednizolon grubunda 6 ay sonra plaseboya göre kalıcı iyileşme göstermiştir. ONTD'de tipik optik nörit atağında tedavi protokolü, günlük 250 mg metilprednizolonun günde 4 kez, toplamda 1000 mg olacak şekilde IV verilmesini ve takiben oral steroid azaltımı (11 gün boyunca 1 mg/kg/gün) şeklindeydi. ONTD literatüre tedavi ve prognoz konusunda kanıta dayalı tartışmalar için alt yapı sağlamaktadır¹⁴.

Bu çalışmanın amacı, tipik optik nörit saptanarak ONTD tedavi protokolüne göre tedavi edilen hastaların etiyolojik verilerini, demografik özelliklerini, uzun dönem izlem sonuçlarını ve sonuç görme keskinliği ile ilişkili prognostik faktörleri gerçek yaşam verilerini sunarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olup, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: TUTF-GÖBAEK 2024/28, tarih: 05.02.2024). Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve katılımcılardan Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yapılan çalışmada, üçüncü basamak bir göz kliniğinde tipik optik nörit olduğu düşünüldükçe, ONTD'nin önerdiği tedavi protokolü ile tedavi edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Ocak 2010-Haziran 2023 tarihleri arasında mevcut tanı ile tedavi almış 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve hangi gözden atak geçirdikleri kayıt altına alındı. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 10. gün, 1-3.6 ve 12. ayda ve takip edilen

son vizitlerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) değerlendirildi. İlk başvurudaki EİDGK başlangıç EİDGK olarak, son vizitte saptanan EİDGK ise sonuç EİDGK olarak kayıt edildi. Çalışmada en az 12 ay takibi olan hastalar mevcuttu. Tüm hastalara ayrıntılı biyomikroskopik ve fundoskopik muayene yapıldı ve göz içi basınçları aplanasyon tonometresi aracılığıyla ölçülerek not edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tanı konmuş MS hastalığının varlığı sorgulandı. Mevcut optik nörit atağında, fundoskopik muayenede görülen optik disk ödeminin eşlik ettiği anterior optik nörit ve optik disk ödeminin eşlik etmediği retrobulber optik nörit olmak üzere görülen nörit şekilleri not edildi. Atak anında rölatif afferent pupil defekti (RAPD) mevcut olup olmadığı incelendi. İlk başvuruda yapılan perimetri testinde görme alanı defekti olup olmadığı ve varsa hangi şekilde olduğu (skotom varlığı, altitudinal defekt veya konsantrik daralma) kayıt altına alındı. Tipik optik nörit olduğuna karar verilen hastaların tamamı hastaneye yatırılarak IV metilprednizolon tedavisi aldı. İdame tedavisi olarak oral steroid azaltılarak kesildiği, bazı hastalarda oral steroid azaltma süresinin daha uzun olduğu görüldü ve bu süre 1 aydan kısa ve 1 aydan daha uzun olmak üzere gruplandırılarak kayıt edildi. İncelenen bu parametrelerden hangilerinin sonuç EİDGK üzerine etkisi olduğu incelendi.

Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Şikayetlerin başlangıcının üzerinden 1 haftadan daha az süre geçmesi

Tek taraflı, ani vizyon azlığı veya kontrast duyarlılık kaybı şikayetinin olması

Tam oftalmolojik muayenelerinin mevcut olması

Şikayetin mevcut olduğu gözden daha önce travma veya herhangi bir oküler cerrahi geçirmemiş olması

Atipik optik nöriti düşündürecek belirti ve bulguların olmaması (göz hareketleriyle artan bir ağrı olmaması veya optik sinir başı veya peripapiller alanda hemorajiler görülmesi)

Atipik optik nörite eşlik edebilecek sistemik veya enfeksiyöz hastalıkların olmaması

Tedavi Protokolü

Hastaların tamamı tipik optik nörit tedavisi için ONTD'nin önerdiği şekilde tedavi edildi. Hastaneye yatırılan hastalara, 3 gün boyunca günde 4 kez (saat 06:00-12:00-18:00-00:00 olmak üzere) 250 mg metilprednizolon, totalde günlük 1000 mg metilprednizolon IV tedavisi uygulandı. Dördüncü gün sabahında hastalara idame tedavisi olarak 1mg/kg oral steroid

tedavisi reçete edilerek hastalar taburcu edildi. Bu tedavi sürecinde görsel kazanım göz önüne alınarak doz azaltılması yapıldı ve tedrici olarak oral steroidler kesildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS (IBM, ABD) sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal tanımlayıcı istatistikler için normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapmalar olarak sunuldu. Kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson correlation coefficient testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 61'i kadın (%57,5), 45'i erkek (%42,5) olarak saptandı. Hastaların yaş ortalamaları $32,25 \pm 12,79$ idi. Atak geçirilen gözlere bakıldığında ise 57'si sağ göz (%53,7), 49'u sol göz (%46,3) olarak bulundu (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastalar yatış esnasında Nöroloji birimi tarafından konsülte edildi ve MS tanısı olan veya o atak anında tanı alan 14 hastanın mevcut olduğu görüldü. Bu da hastaların %13,2'sine denk gelmekteydi. Altmış beş hastada (%61,3) atak anında yapılan perimetri testinde herhangi bir şekilde görme alanı defekti mevcuttu. Bu görme alan defektleri kendi içinde gruplandığında 28 tanesinde (%26,4) skotom varlığı, 17 tanesinde (%16) altitudinal defekt ve 20 tanesinde ise (%18,9) konsantrik daralma olduğu görüldü. Tespit edilen optik nörit atağının fundoskopik muayenede görülen optik disk ödeminin eşlik ettiği anterior optik nörit şeklinde olanlarının sayısı 67 (%63,2) ve optik disk ödeminin eşlik etmediği retrobulber optik nörit şeklinde olanların sayısı ise 39 (%36,7) olarak saptandı. Hastaların 56 tanesinde (%52,8) RAPD pozitif, 50 tanesinde (%47,2) ise negatif olarak bulundu. (Tablo 2).

Hastaların atak başvuru anında EİDGK ortalaması $0,33 \pm 0,41$ (0,003-1,0) olarak tespit edilirken, sonuç EİDGK ortalaması ise $0,65 \pm 0,38$ (0,05-1,0) olarak saptandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, atak geçiren gözün tarafı, MS tanısı olup olmadığı, görme alan defektinin varlığı/yokluğu veya varsa şekli, optik nörit atağının şekli, başlangıç EİDGK, oral steroidlerin kesilme hızı (1 aydan uzun ve kısa olarak) sonuç EİDGK üzerine etkileri açısından değerlendirildi. Sonuç EİDGK üzerinde iki parametrenin istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Kadın/Erkek	61 (57,5%)	45 (42,5%)
Sağ göz/Sol göz	57 (53,7%)	49 (46,3%)
Yaş ortalaması	32,25±12,79 (18-50)	

Tablo 2. Hastaların optik nörit atak başvuru bulguları

MS varlığı	14 (%13,2)
Görme alan defekt varlığı	65 (%61,3)
Görme alan defekt tipi	Skotom: 28 (%26,4) Altitudinal defekt: 17 (%16) Konsantrik daralma: 20 (%18,9)
Optik nörit şekli	Anterior: 67 (%63,2) Retrobülber: 39 (%36,7)
RAPD	Var: 56 (%52,8) Yok: 50 (%47,2)
MS: Multipl skleroza, RAPD: Rölaf afferent pupil defekti	

Tablo 3. Hasta alt gruplarının başlangıç ve sonuç EİDGK'leri

MS	EİDGK
Var (14)	Başlangıç 0,24±0,24 (0,001-0,70) Sonuç 0,67±0,37 (0,02-1,0)
Yok (92)	Başlangıç 0,33±0,33 (0,001-1,0) Sonuç 0,65±0,39 (0,001-1,0)
MS: Multipl skleroza, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	

tespit edildi. Bunların ilki başlangıç EİDGK idi ve başlangıç EİDGK'nin yüksek olmasının sonuç EİDGK ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($p=0,01$) (Tablo 3). Ayrıca geçirilen optik nörit atağının retrobülber optik nörit olmasının da sonuç EİDGK üzerine olumlu bir faktör olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, optik sinirin enflamasyonu ile karakterize edilen tipik optik nörit tanısı konulan ve ONTD protokolüne göre tedavi edilen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve uzun dönem görme keskinliği ve bu sonuçlara etki eden prognostik faktörler değerlendirildi. Çalışmanın bulguları, optik nöritin çoğunlukla genç erişkinlerde ve kadın hastalarda daha yaygın görüldüğünü gösteren önceki literatürle uyumludur^{1,4,7,15}. Bu çalışmada da kadın hastaların oranı %57,5 olup, bu durum önceki epidemiyolojik çalışmalarla paralellik göstermektedir. Aynı şekilde yakın zamanda Doğu Hindistan'daki üçüncü basamak bir hastanede tek merkezli bir çalışma yürütülerek optik nöritin klinik ve demografik profilinin çıkarılması amaçlanmış ve optik nörit tanısı alan hastaların %64,3'ünü kadınların oluşturduğu bildirilmiştir¹⁶.

Yapılan bu çalışmada başlangıç EİDGK ile son EİDGK arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Başlangıç EİDGK'nin yüksek olmasının, hastaların uzun dönem görme keskinliği üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,01$). Bu bulgu, önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi, optik nörit hastalarında erken dönemde saptanan görme keskinliğinin uzun vadeli prognoz açısından belirleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir¹⁷. Küchlin ve ark.¹⁸ yaptıkları çalışmada akut

optik nöritte klinik öngörücüleri incelediklerini ve daha yaşlı olmanın, erkek cinsiyette olmanın ve başlangıçta daha kötü görsel fonksiyona sahip olmanın daha kötü klinik sonuçlar için risk oluşturacağı sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışma da literatürle uyumlu olarak başlangıç EİDGK ne kadar yüksekse son EİDGK'nin o kadar iyi olacağını öngörmektedir ancak yaş ve cinsiyet ile son EİDGK arasında klinik olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bu çalışmada ayrıca, retrobülber optik nörit atağı geçiren hastaların görme prognozunun anterior optik nörit hastalarına göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir ($p=0,04$). Bu durum, retrobülber optik nöritin genellikle daha hafif enflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürülebilir.

Görme alanı defektleri açısından incelendiğinde, bu çalışmadaki hastaların %61,3'ünde perimetri testinde herhangi bir görme alanı defekti tespit edilmiştir. Bunların içinde skotom, altitudinal defekt ve konsantrik daralma gibi farklı paternler gözlemlenmiştir. ONTD yayınladığı çalışmada takip ettikleri optik nörit hastalarının %68,8'inde başlangıçta görme alanı tutulumunun mevcut olduğunu bildirmiştir, bunların %48,2'sinde diffüz görme alanı kaybı, %8,3'ünde santral veya sentroçekal skotom, %20,1'inde altitudinal veya diğer sinir lifi demeti tipi defektler ve %23,4'ünde çeşitli diğer defektlerin görüldüğü belirtilmektedir¹⁹. Önceki çalışmalarda da optik nörit hastalarında benzer görme alanı bozukluklarının bildirildiği görülmektedir²⁰. Bu bulgu, optik nöritin optik sinir üzerindeki farklı etkilerinin olduğunu ve hastaların görme alanı kayıplarının klinik yönetimde dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Yapılan bir çalışmada ONTD'nin önerdiği kombine kortikosteroid rejimi uygulamasının, ilk atak optik nöritli hastaların görsel yollarındaki iletimi, konservatif tedaviden daha erken iyileştirdiği elektrodiagnostik kanıt ile (visual evoked potential = VEP) gösterilmiştir²¹. Bu çalışmada ise hastaların VEP sonuçlarının tamamına ulaşamadığı için değerlendirilmeye alınmamıştır.

Ayrıca yapılan bu çalışmada, ONTD protokolü uygulanmış ve bu protokol ile tedavi edilen hastaların büyük bir kısmında görme keskinliğinde belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. ONTD 1980'li yıllarda ABD'de Ulusal Göz Enstitüsü tarafından desteklenerek oluşturulmuş ve optik nörit için kortikosteroid tedavisini değerlendirmek üzere geliştirilmiş çok merkezli randomize bir klinik çalışmadır. ONTD çalışmasında 1988-1991 tarihleri arasında 457 hasta dahil edilmiş ve ilk rapor 6. aylarında bildirilmiş²², son muayeneleri ise 2006 yılında yapılarak yaklaşık 15 yıllık sonuçları yayınlanmıştır²³. ONTD çalışmasındaki kortikosteroidlerin doz ayarlamaları ise, çalışma tasarlanırken klinik uygulamada halihazırda kullanılan verilere dayanarak seçildiği belirtilmektedir^{24,25}. ONTD sonuçları, IV yüksek doz metilprednizolonun erken görme iyileşmesini hızlandırdığını ancak nihai görme keskinliği üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir²⁶. Bu çalışmada da ONTD çalışmasının

sonuçlarına benzer şekilde, hastaların büyük çoğunluğu tedavi sonrası görme keskinliğinde iyileşme göstermiştir. Ancak, steroid tedavisinin uzun vadeli MS gelişimi üzerindeki etkisi hala tartışmalı olup, ONTD sonuçlarının bildirildiği çalışmada sadece düşük doz oral steroid kullanımının geçici süre optik nörit rekürrens riskini artırabileceği belirtilmiştir²³. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmalar, tedavi protokollerinin uzun dönem sonuçlarını daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilir. Yine aynı çalışmaya göre IV kortikosteroidleri takiben oral kortikosteroid alanların, yalnızca oral plasebo veya oral kortikosteroidlerle tedavi gören deneklere kıyasla MS ile tutarlı ikinci bir demiyelinizan olay geliştirme riskinin geçici olarak daha düşük olduğu söylenmektedir²³. Bu bilgiler ışığında ONTD'de önerilen tedavi protokolünün uygulanma mantığı, temel olarak görme kaybını hızla geri döndürmek, enflamasyonu baskılamak ve uzun vadede nöksleri ve olası nörolojik ilerlemeyi önlemek amacına dayanır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, tedavi protokollerinin uzun dönem sonuçlarını daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilir.

Optik nörit prevalans ve insidansını belirleme amacıyla Rodriguez ve ark.²⁷ tarafından yapılan çalışmada optik nörit hastalarının MS geliştirme oranları da değerlendirilmiş ve hastaların %39'unun 10 yıllık takipte klinik olarak kesin MS'e ilerlediği tespit edilmiş ayrıca hastaların %49'unun 20 yılda, %54'ünün 30 yılda ve %60'ının 40 yılda MS'e ilerlediği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada ise hastaların %13,2'sinde MS tanısı mevcuttu. Hastaların nöroloji konsültasyonlarındaki iletişim eksiklikleri buna sebep olabileceği gibi, yeterli takip sürelerinde olmamaları da diğer bir sebep olarak düşünülebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Öncelikle, çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle veriler geçmiş kayıtlar üzerinden elde edilmiş olup, bu durum bazı klinik ve demografik bilgilerin eksik olmasına neden olmuş olabilir. Takip süreleri, uzun dönem aktivasyonları veya sonrasında başka merkezde almış olabilecekleri MS tanısı atlanmış olabilir. Ayrıca, hasta seçimi mevcut kayıtlı veriler üzerinden yapıldığından, örnekleme seçim yanlılığı oluşma ihtimali göz ardı edilemez. Klinik verilerin ilk kayıt sırasında standartlaştırılmamış olması da bilgi yanlılığı riskini artırmaktadır. Tüm bu sınırlamalar göz önünde bulundurularak optik nöritin klinik seyri, tedaviye yanıtı ve prognozuna etki eden faktörler hakkında daha fazla bilgi edinmek amacıyla, geniş hasta popülasyonlarıyla yapılan ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler, tipik optik nörit hastalarında ONTD tedavi protokolünün etkinliğini desteklemektedir. Hastaların kadın ağırlıklı olması ve yaş ortalamalarının 32,25 olması geçmiş raporlarla uyumludur.

Başlangıç EİDGK ve optik nöritin retrobulber formda olması, uzun vadeli görme prognozu açısından olumlu faktörler olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, MS ile ilişkili olabilecek hastaların uzun vadeli takibi ve tedavi seçeneklerinin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olup, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: TÜTF-GÖBAEK 2024/28, tarih: 05.02.2024).

Hasta Onayı: Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve katılımcılardan Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

- Bennett JL. Optic neuritis. Continuum (Minneapolis). 2019;25:1236-64.
- Morrow MJ, Wingerchuk D. Neuromyelitis optica. J Neuroophthalmol. 2012;32:154-66.
- Söderström M, Link H, Sun JB, Fredrikson S, Wang ZY, Huang WX, et al. Autoimmune T-cell repertoire in optic neuritis and multiple sclerosis: T-cells recognising multiple myelin proteins are accumulated in cerebrospinal fluid. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:544-51.
- Optic Neuritis Study G. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol. 2008;65:727-32.
- Kurtzke JF. Optic neuritis or multiple sclerosis. Arch Neurol. 1985;42:704-10.
- Aylor BV, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IA, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. Mult Scler. 2010;16:398-405.
- Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, Plant GT, Lee AG. Optic neuritis. Eye (Lond). 2011;25:833-42.
- Optic Neuritis Study G. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Neurology. 1997;49:1404-13.
- Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. Lancet Neurol. 2023;22:89-100.
- Malik A, Ahmed M, Golnik K. Treatment options for atypical optic neuritis. Indian J Ophthalmol. 2014;62:982-4.

11. Francis DA, Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:758-65.
12. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet*. 2002;360:1953-62.
13. Spoor TC, Rockwell DL. Treatment of optic neuritis with intravenous megadose corticosteroids. A consecutive series. *Ophthalmology*. 1988;95:131-4.
14. Volpe NJ. The optic neuritis treatment trial: a definitive answer and profound impact with unexpected results. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:996-9.
15. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol*. 2019;64:770-9.
16. Biswas PS, Antara; Islam, Md Nazarul. Clinico-demographic profile of optic neuritis: a single-center study at a tertiary care hospital in Eastern India. *Medical Journal of Dr DY Patil Vidyapeeth*. 2025;18:270-6.
17. Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology*. 2020;127:174-81.
18. Küchlin S, Ihorst G, Heinrich SP, Farassat N, Márquez Neila P, Hug MJ, et al. Clinical predictors in acute optic neuritis: analysis based on clinical trial data. *Ophthalmology*. 2025;132:631-43.
19. Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:231-4.
20. Gerling J, Meyer JH, Kommerell G. Visual field defects in optic neuritis and anterior ischemic optic neuropathy: distinctive features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:188-92.
21. Dahanayake P, Dassanayake TL, Pathirage M, Senanayake S, Sedgwick M, Weerasinghe VS. The effect of optic neuritis treatment trial (ONTT) combined corticosteroid regimen on pattern reversal visual evoked potentials: a prospective follow-up study. *BMC Ophthalmol*. 2021;21:324.
22. Beck RW. The optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:1051-3.
23. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:994-5.
24. Bioussé V, Calvetti O, Drews-Botsch CD, Atkins EJ, Sathornsumetee B, Newman NJ. Optic Neuritis Survey Group. Management of optic neuritis and impact of clinical trials: an international survey. *J Neurol Sci*. 2009;276:69-74.
25. Hickman SJ, Petzold A. Update on optic neuritis: an international view. *Neuroophthalmology*. 2022;46:1-18.
26. Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 1994;101:1771-8.
27. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1995;45:244-50.



Koroner Kalp Hastalığında Bir Ağrı Yönetimi Müdahalesi Olarak Yavaş ve Derin Nefes Almanın Etkinliği: Bir Olgu Raporu

The Effectiveness of Slow Deep Breathing as a Pain Management Intervention in Coronary Heart Disease: A Case Report

Yoyok Bektı PRASETYO¹, Tri Pemıllu WATı²

¹Muhammediye Malang Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Malang, Endonezya

²Muhammediye Malang Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Malang, Endonezya

ÖZ

Koroner kalp hastalığı olan hastalar genellikle birincil şikayetleri olarak ağrıyı deneyimlerler. Bu ağrıyı hafifletmek için etkili olan hemşirelik müdahalelerinden birisi de, yavaş ve derin nefes alma uygulamasıdır. Bu olgu çalışmasında, beş yıl önce koroner kalp hastalığı teşhisi konulan 57 yaşındaki Bayan A değerlendirildi. Ağrısını yönetmesine yardımcı olmak için, evinde dört gün boyunca yavaş ve derin nefes alarak gevşeme tekniği uygulandı. Bu hemşirelik müdahalesi sadece hastanın ağrısını azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda sakinleştirerek ağrı yönetimi üzerindeki olumlu etkisini vurguladı.

Anahtar Kelimeler: Koroner hastalık, ağrı yönetimi, nefes egzersizi, gevşeme terapisi

ABSTRACT

Patients with coronary heart disease often experience pain as their primary complaint. One effective nursing intervention to alleviate this pain is the practice of slow, deep breathing. This case study focuses on Mrs. A, a 57-year-old woman diagnosed with coronary heart disease five years ago. To help manage her pain, a slow, deep breathing relaxation technique was administered for four consecutive days. This nursing intervention not only reduced her pain but also calmed her down, highlighting its positive impact on pain management.

Keywords: Coronary disease, pain management, breathing exercise, relaxation therapy

GİRİŞ

Yavaş, derin nefes egzersizlerinde, hastanın derin nefes almasıyla karnın yavaşça yükseldiği ve göğsün genişlediği diyaframatik solunum kullanılır¹⁻⁴. Bu yöntem, rahatlamayı teşvik ederek ağrıyı azaltmaya yardımcı olduğu için genellikle farmakolojik olmayan bir müdahale olarak kullanılır^{5,6}. Stresi ve kaygıyı hafifletir, kan basıncını düşürür ve akciğer fonksiyonunu

ve kalbe oksijen tedarikini iyileştirir⁷⁻⁹. Bununla birlikte bu etkiler ağrının azalmasına katkıda bulunarak tekniğin, özellikle ağrı yaşayan koroner kalp hastalığı hastaları için faydalı bir hemşirelik müdahalesi olarak kullanılmasını sağlamaktadır^{2,3}.

Hastanın evinde dört gün boyunca yavaş, derin nefes alma ile gevşeme ve psiko-eğitim uygulandı. Hasta verileri yüz yüze görüşmeler, gözlem ve fiziksel muayene yoluyla toplandı. İlk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yoyok Bektı PRASETYO, Muhammediye Malang Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Malang, Endonezya

E-posta: yoyok@umm.ac.id **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8801-7760

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.11.2024 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Prasetyo YB, Wati TP. The effectiveness of slow deep breathing as a pain management intervention in coronary heart disease: a case report. Nam Kem Med J. 2025;13(2):184-188



görüşmede, araştırmacılar hastanın ağrı yoğunluğunu Sayısal Derecelendirme Ölçeği'ni (NRS) kullanarak değerlendirdi ve ardından tekniği uyguladılar. İkinci ila dördüncü görüşmelerde hasta 15 dakika boyunca veya ağrısı geçene kadar yavaş, derin nefes alma gevşemesi uyguladı. Dördüncü gün, terapinin etkinliğini değerlendirmek için ağrı yoğunluğu tekrar ölçüldü. Bu çalışma, yavaş, derin nefes alma tekniklerinin ağrıyı azaltmadaki etkinliğini analiz etmeyi ve terapi gören hastalar için bir destek sistemi olarak aileleri eğitmeyi amaçlamaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşında bir kadın olan Bayan A'ya Şubat 2022'de koroner kalp hastalığı teşhisi konuldu. Tıbbi geçmişi, son beş yıldır hipertansiyon ve kalp rahatsızlığından muzdarip olduğunu ortaya koydu. Düzenli olarak antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen, özellikle koroner kalp hastalığı teşhisinin ardından kalp rahatsızlığı özel ilgi gerektirmeye devam etti.

Mart 2022'de Bayan A, hastaneye yatırılmasına yol açan şiddetli göğüs ağrısı yaşadı. Perkütan koroner girişim muayenesi, koroner arterlerinde bir tıkanıklık olduğunu ortaya çıkardı ve stent yerleştirilmesini gerektirdi. Bu işleme rağmen, Bayan A'nın yaşam tarzı durumuna olumsuz katkıda bulunan bir risk faktörü olmaya devam etti. Tuzlu ve yağlı yiyecekler tüketmeye devam etti ve nadiren egzersiz yaptı. Ayrıca, hipertansiyonunu yönetmek için gerekli olan reçeteli 5 mg amlodipin dozunu almayı sık sık unutuyordu.

Nisan 2022'de Bayan A, sırtına ve sol eline yayılan sol taraflı göğüs ağrısı yaşamaya başladı. Bu semptomlar, ağır nesneleri kaldırmak veya uzun süre konuşmak gibi fiziksel aktiviteler sırasında özellikle belirgindi. Değerlendirme sırasında Bayan A tamamen bilinçliydi ve soruları anlayabiliyordu ancak zorlu aktivitelerin veya uzun konuşmaların sıklıkla göğüste sıkışma ve ağrıya neden olduğunu bildirdi. Hayati bulgular, 154/92 mmHg kan basıncı, dakikada 96 atış nabız ve dakikada 21 nefes solunum hızı gösterdi. Sözlü şikayetlerine ek olarak, çatık kaş, yüz buruşturma ifadesi ve göğsünün sol tarafını kavrama gibi fiziksel belirtiler önemli bir rahatsızlığa işaret ediyordu. Bu durum günlük aktivitelerini etkileyerek kaygılı ve rahatsız hissetmesine neden oluyordu.

Koroner kalp hastalığı teşhisi konulduktan sonra, Bayan A'ya anjina pektoris semptomlarını, özellikle sırtına ve sol koluna yayılan göğüs ağrısını yönetmek için antianjinal ilaç olarak isosorbid dinitrat reçete edildi. İlaç düzenli olarak almasına rağmen, özellikle fiziksel aktiviteler sırasında ayda birkaç kez anjina atakları yaşamaya devam etti. Ayrıca, ilacı aldıktan sonra sürekli bir baş ağrısı çekmekteydi, bu da kaygısını şiddetlendirdi ve yaşam kalitesini düşürdü.

İyileşme olmaması nedeniyle Bayan A bir kez daha kardiyoğuna danıştı. Daha detaylı değerlendirme ve

devam eden semptomları göz önünde bulundurulduğunda, doktor antianjinal tedavisini isosorbid dinitratı nitroglicerine transdermal yama ile değiştirmeye karar verdi. Bu yeni tedavi, daha düşük yan etki riskiyle daha stabil bir antianjinal etki sağladığı için seçildi.

Terapideki değişikliğin ardından Bayan A, anjina ataklarının sıklığında haftada 4-5 kereden haftada sadece 1-2 kereye önemli bir azalma olduğunu bildirdi. Ağrısının şiddeti de azaldı ve ortalama yoğunluk 7'den 4-5'e düştü. Ağrısı daha hızlı azaldı, genellikle sadece 5-10 dakika sürdü ve her zaman aktivitelerini durdurmasını gerektirmedi. Daha önce anjina ataklarına eşlik eden anksiyete de azaldı. Ek olarak, isosorbid dinitrat ile yaşadığı baş ağrılarının yan etkileri de önemli ölçüde azaldı. Anjina ataklarının hem sıklığında hem de şiddetinde azalma ve ilaçla ilgili yan etkilerde azalma ile Bayan A, yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme yaşadı. Artık günlük aktivitelerini daha rahat ve daha az kesintiyle gerçekleştirebiliyordu.

Bayan A için, semptomları stabil ve kontrol altında olduğu için miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi, stres testi veya koroner anjiyografi gibi tekrarlanan testler gerekli görülmedi. Genellikle, bu testler yalnızca hastada semptomlar kötüleştiğinde veya standart tedavi ağrısını hafifletmediğinde tekrarlanır. Bayan A'nın göğüs ağrısı ve iskeminin diğer belirtileri yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç ve yavaş derin nefes alma ile etkili bir şekilde yönetilebildiğinden, daha fazla test gerekli olmayabilir.

Ek olarak, koroner anjiyografi bazı riskleri olan invaziv bir test olduğundan, doktorlar genellikle yeni semptomlar ortaya çıkmadığı sürece bundan kaçınırlar. Yavaş derin nefes almanın ağrısı üzerindeki olumlu etkisi, semptomlarının bu hemşirelik müdahalesine iyi yanıt verdiğini ve böylece daha yoğun testlere olan ihtiyacı azalttığını düşündürmektedir. Klinik kılavuzlar ayrıca, gerekli olmadıkça miyokardiyal perfüzyon ve koroner anjiyografi gibi pahalı testlerden kaçınılmasını önermektedir. Tek olgu raporu araştırmasında, etik onay hastanın ve ailesinin izni ile alınır. Araştırmacı, çalışmanın hedefleri, prosedürleri ve yöntemleri hakkında ayrıntılı bir açıklama sunar. Bunu takiben, onay hasta ve aileden alınan bilgilendirilmiş onamla resmileştirilir. Bu çalışma dürüstlük, hasta ve aile mahremiyetinin sağlanması ve anonimliğin korunması ilkelerine bağlı kalmıştır.

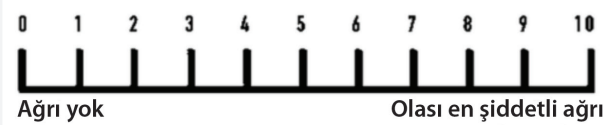
YÖNTEMLER VE UYGULAMA

Yavaş, derin nefes alma hemşirelik müdahalesi hastanın evinde dört gün boyunca uygulandı. Müdahaleden önce hastaya, deneyimlenen ağrı seviyesini ölçmek için bir NRS anketi verildi (Şekil 1). NRS, 0 ila 10 arasında bir ölçek kullanan bir ağrı ölçüm aracıdır. Bu ölçek, hem müdahaleden önce hem de sonra ağrıyı değerlendirmede etkilidir. 0 puanı "ağrı yok", 1-3 puanı "hafif ağrı", 4-6 puanı "orta ağrı" ve 7-10 puanı "şiddetli ağrı" anlamına gelmektedir (Şekil 1).

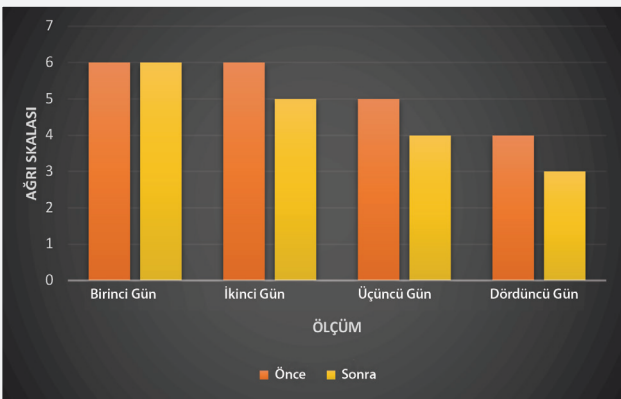
Hastaya aşağıdaki adımları izleyerek yavaş ve derin nefes alma ile gevşeme tekniği öğretildi: 1) Hastayı yarı-Fowler pozisyonuna getirin, 2) Hastadan bir elini göğsüne, diğerini karnına koymasını isteyin, 3) Hastaya ağzını kapalı tutarak burnundan derin bir nefes almasını söyleyin, 4) Hastayı nefes alırken karnının genişlediğini fark etmesi için teşvik edin, 5) Hastanın nefesini üç saniye tutmasını sağlayın, 6) Hastaya sanki üflüyormuş gibi ağzından üçe kadar sayarak yavaşça nefes vermesini söyleyin, 7) 1-6. adımları 15 dakika boyunca tekrarlatın.

Hastanın ailesinin aktif katılımıyla yavaş, derin nefes alma gevşemesi gerçekleştirildi ve aileye ağrı atakları sırasında hastaya nasıl destek olacakları konusunda eğitim verildi. Hemşireler, hastayı ve ailesini göğüs ağrısını hafifletmek için yavaş, derin nefes alma tekniklerinin faydaları konusunda eğitti. Ayrıca, aile desteğinin kritik rolünü vurgulayarak, hastanın tıbbi tedaviyi takip etme motivasyonunu nasıl artırabileceğini ve semptomlarını nasıl azaltabileceğini açıkladılar.

Çubuk grafik (Grafik 1), dört gün boyunca ağrı skalası ölçümlerindeki değişiklikleri göstermektedir ve belirli bir müdahaleden önce ve sonra ağrı seviyelerini karşılaştırılmaktadır. Müdahaleden önceki ilk gün, ağrı ölçeği en yüksek seviyesindedir ve 6 olarak kaydedilmiştir. Müdahaleden sonra, ağrı seviyesi 6 olarak değişmeden kalmıştır ve bu da anında bir rahatlama olmadığını göstermektedir. İkinci gün, müdahaleden önceki ağrı



Şekil 1. Sayısal Derecelendirme Ölçeği



Grafik 1. Yavaş derin nefes alma tekniği öncesi ve sonrasındaki ağrı seviyelerinin özellikleri

ölçeği 6 olarak kalmıştır, ancak müdahaleden sonra 5'e hafif bir düşüş olmuş ve bu da müdahalenin bir miktar etki göstermeye başladığını göstermektedir. Üçüncü gün, müdahaleden önceki ağrı ölçeği 5'e düşmüştür ve müdahaleden sonra da 4'e düşerek devam eden olumlu etkiyi yansıtmıştır. Dördüncü gün, müdahaleden önceki ağrı ölçeği 4 iken müdahaleden sonra 3'e düşmüştür ve bu da dört gün boyunca ağrının iyileşmesindeki en anlamlı gelişmeyi göstermektedir. Grafik, müdahaleyi takiben ağrı seviyelerinde kademeli bir azalma olduğunu, ilk gün hiçbir değişiklik olmadığını ancak ikinci günden itibaren istikrarlı bir azalma olduğunu göstermektedir. Dördüncü gün, müdahaleden önce ve sonraki ağrı seviyeleri arasındaki anlamlı fark, tedavinin zamanla ağrıyı azaltmadaki etkinliğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, yavaş ve derin nefes alma tekniklerinin uygulanmasının koroner kalp hastalığı olan hastalarda ağrıyı etkili bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir. Bu sonuç, yavaş ve derin nefes almanın alveolar ventilasyonu artırması, gaz değişimini sürdürmesi, akciğer ateletazisini önlemesi, öksürük verimliliğini iyileştirmesi ve fiziksel ve duygusal stresi azaltması nedeniyle elde edilmektedir¹⁰⁻¹². Sonuç olarak, ağrı yoğunluğunu ve kaygıyı azaltır. Derin nefes alma ile gevşeme tekniklerini uygulayan hastalar, ağrıda iyileşme, zihinsel sakinlik ve azalmış kaygı dahil olmak üzere önemli faydalar yaşarlar¹³⁻¹⁵.

Bu araştırmanın sonuçları, Belçika'da koroner kalp hastalığı olan hastalarda, kontrolsüz nefes alma uygulayanlara kıyasla, derin ve yavaş nefes alma ile gevşeme tekniklerini uyguladıktan sonra göğüs ağrısı seviyelerinde bir azalma gözlemleyen Gholamrezaei ve ark.¹ bulgularıyla desteklenmektedir. Kontrollü ve kontrolsüz nefes alma arasındaki ağrı yoğunluğundaki genel fark 10 puanlık bir ölçekte yaklaşık 0,5 puan olsa da, bu fark daha yüksek ağrı puanı olan hastalarda yaklaşık 1 puan daha belirgindi. Ek olarak, Shao ve ark.¹⁶ tarafından yapılan araştırma, iki gün boyunca derin nefes alma teknikleri uygulandıktan sonra çalışma grubunda göğüs ağrısı özelliklerinde anlamlı gelişmeler olduğunu göstermiştir. Ağrının tüm yönleri şiddet, kalite ve ifadesi iyileşme göstermiş, kontrol grubunda orta düzeyde ağrı, kalıcı ağrı kalitesi ve huzursuzluk yaşamaya devam eden daha yüksek bir yüzdeye kıyasla, daha fazla katılımcı ağrı olmadığını bildirmiştir. Bu bulgular, derin nefes alma tekniği eğitiminin ağrı azaltma üzerindeki olumlu etkisini doğrulamaktadır^{7,10,13,14}.

Derin nefes alma ile gevşeme teknikleri ağrı seviyelerini azaltır ve hastaların ağrılı epizotlar sırasında yaşadıkları stresi etkili bir şekilde hafifletir¹⁷. Bu tekniklerin faydaları arasında sakinlik hissi, azalmış kaygı ve azalan endişe ve huzursuzluk duyguları yer alır. Ek olarak, derin nefes alma kan basıncını düşürmeye,

kalp atış hızını düşürmeye ve hastalık direncini artırmaya yardımcı olur¹⁸. Bu fizyolojik etkilerin ötesinde, ruh sağlığında iyileşmeye¹⁹, uyku kalitesinde artışa¹², hafızada gelişmeye²⁰ ve yaratıcılık ve özgüvende artışa²¹ katkıda bulunur.

Derin nefes egzersizleri koroner kalp hastalığı olan hastalarda anksiyete seviyelerinin azaltılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve ilaç kullanımının azaltılması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir²². Bu egzersizler oksijen değişimini optimize ederek ve stres tepkisini azaltarak, genellikle koroner kalp rahatsızlıklarına eşlik eden anksiyeteyi azaltabilir¹⁶. Ayrıca, düzenli olarak derin nefes egzersizleri yapan hastalar, uyku, enerji ve duygusal iyilik hali gibi yaşam kalitelerinde iyileşme bildirme eğilimindedirler⁵. Kaygının azalması ve öz kontrolün artmasıyla birlikte, hastaların sakinleştirici veya ağrı kesicilere olan ihtiyacı azalabilir, bu da potansiyel olarak farmakoterapiye olan bağımlılığı azaltabilir ve uzun vadeli ilaç kullanımına bağlı yan etki riskini düşürebilir¹⁴.

Derin nefes alma teknikleri, özellikle koroner kalp hastalığı gibi kronik rahatsızlıkları olan hastaların yaşam kalitesi ve refahı üzerinde derin ve uzun vadeli bir etkiye sahiptir. Bu tekniklerin düzenli olarak uygulanması yalnızca fiziksel ağrıyı yönetmeye yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda hastaların zihinsel ve duygusal refahını da artırır.

Fizyolojik olarak, derin nefes alma oksijenasyon verimliliğini artırır, kan basıncını düşürür ve kardiyovasküler işlevi güçlendirir. Bu iyileştirme, anjin ataklarının sıklığını ve yoğunluğunu azaltmaya yardımcı olur ve hastaların günlük yaşamlarında daha aktif ve bağımsız olmalarını sağlar. Ek olarak, derin nefes alma, genellikle kalp rahatsızlıklarını kötüleştiren kaygı ve stresi hafifletmede etkilidir. Hastalar stresi daha etkili bir şekilde yöneterek, daha iyi ruh halleri, daha iyi uyku ve daha az sakinleştirici veya ağrı kesici ihtiyacı deneyimlerler.

Derin nefes almanın psikolojik faydaları da aynı derecede önemlidir. Sürekli olarak derin nefes alma egzersizleri yapan hastalar genellikle kendilerini daha güçlü hisseder ve durumları üzerinde daha fazla kontrole sahip olurlar. Bu kontrol duygusu, artan özgüven ve duygusal refahı teşvik ederek genel yaşam kalitesini daha da artırır. Bu nedenle, derin nefes alma tekniklerini uzun vadeli bakıma dahil etmek, hastanın sağlığının fiziksel, zihinsel ve duygusal yönlerini ele alarak bütünsel faydalar sağlar.

Derin nefes alma teknikleri çeşitli faydalar sağlasa da, koroner kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların yönetimindeki uygulamaları her zaman basit değildir ve çeşitli zorluklar ve sınırlamalarla karşılaşılabilir. Bu önemli zorluklardan birisi, hastanın motivasyonunu ve devamlı uygulamaya uyumunu sağlamaktır. Hastalar, özellikle anında fayda görmezlerse veya önemlerini anlamazlarsa, bu teknikleri günlük rutinlerine dahil etmekte zorlanabilirler. Ayrıca, ciddi sağlık sorunları veya eşlik

eden hastalıkları olan hastalarda yaygın olan şiddetli nefes darlığı veya yorgunluk gibi fiziksel sınırlamalar, bu egzersizlerin etkili bir şekilde uygulanmasını engelleyebilir. Eğitim ve destek sınırlamaları da engeller oluşturur, çünkü sağlık hizmeti ortamlarındaki kısıtlı zaman ve kaynaklar genellikle kapsamlı rehberlik sağlamayı zorlaştırır. Uygun destek olmadan, hastalar bu teknikleri doğru şekilde nasıl uygulayacaklarını bilemeyebilir veya devamlı uygulama ihtiyacını takdir edemeyebilirler. Rahatlamayı desteklemeyen ortamlar gibi çevresel faktörler ve aile desteğinin eksikliği gibi sosyal faktörler derin nefes alma tekniklerinin etkinliğini daha da azaltabilir. Dahası, bu tekniklere verilen yanıtlar yaş, hastalığın şiddeti ve zihinsel durum nedeniyle hastalar arasında farklılık gösterebilir ve egzersiz rejimine doğru şekilde uyulmasına rağmen potansiyel olarak farklı sonuçlara yol açabilir. Bu zorlukların ele alınması, devam eden eğitim desteği, sağlık profesyonelleri tarafından düzenli izleme ve bireysel hasta ihtiyaçlarını karşılamak için tekniklerin uyarlanması dahil olmak üzere bütünsel ve entegre bir yaklaşım gerektirir.

SONUÇ

Derin nefes egzersizleri koroner kalp hastalarında ağrıyı azaltır, yaşam kalitesini iyileştirir ve ilaç kullanımını azaltır. Bu egzersizler alveoler ventilasyonu artırarak ve stresi azaltarak ağrı yoğunluğunu düşürmeye yardımcı olurken hastaların zihinsel ve duygusal refahını ve genel yaşam kalitesini geliştirir. Dahası, kaygı ve ağrı azaldıkça hastalar sakinleştirici ve analjezik ilaçlara daha az bağımlı hale gelir, böylece yan etki riski ve uzun vadeli tedaviyle ilişkili maliyetler azalır. Farmakolojik olmayan bir müdahale olarak derin nefes egzersizleri bütünsel faydalar sunar ve koroner kalp hastalarının rutin bakımına entegre edilmelidirler.

Etik

Hasta Onayı: Tek olgu raporu araştırmasında, etik onay hastanın ve ailesinin izni ile alınır. Araştırmacı, çalışmanın hedefleri, prosedürleri ve yöntemleri hakkında ayrıntılı bir açıklama sunar. Bunu takiben, onay hasta ve aileden alınan bilgilendirilmiş onamla resmileştirilir. Bu çalışma dürüstlük, hasta ve aile mahremiyetinin sağlanması ve anonimliğin korunması ilkelerine bağlı kalmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.B.P., T.P.W., Dizayn: Y.B.P., Veri Toplama veya İşleme: Y.B.P., T.P.W., Analiz veya Yorumlama: Y.B.P., Literatür Arama: Y.B.P., T.P.W., Yazan: Y.B.P.

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. Gholamrezaei A, Van Diest I, Aziz Q, Pauwels A, Tack J, Vlaeyen JWS, et al. Effect of slow, deep breathing on visceral pain perception and its underlying psychophysiological mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:14242.
2. Jarrah MI, Hweidi IM, Al-Dolat SA, Alhawatemh HN, Al-Obeisat SM, Hweidi LI, et al. The effect of slow deep breathing relaxation exercise on pain levels during and post chest tube removal after coronary artery bypass graft surgery. *Int J Nurs Sci.* 2022;9:155-61.
3. Shang H, Zhang K, Guan Z, Li Y, Wang X, Liu H, et al. Optimization of evidence-based research in the prevention and treatment of coronary heart disease with traditional Chinese medicine: a comprehensive review. *J Tradit Chinese Med Sci.* 2022;9:100-7.
4. Gholamrezaei A, Van Diest I, Aziz Q, Pauwels A, Tack J, Vlaeyen JWS, et al. Effect of slow, deep breathing on visceral pain perception and its underlying psychophysiological mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34:14242.
5. Doi SK, Isumi A, Yamaoka Y, Shakagori S, Yamazaki J, Ito K, et al. The effect of breathing relaxation to improve poor sleep quality in adults using a huggable human-shaped device: a randomized controlled trial. *Sleep Breath.* 2024;28:429-39.
6. Volberg C, Schmidt-Semisch H, Maul J, Nadig J, Gschnell M. Pain management in German hospices: a cross-sectional study. *BMC Palliat Care.* 2024;23:7.
7. Jarrah MI, Hweidi IM, Al-Dolat SA, Alhawatemh HN, Al-Obeisat SM, Hweidi LI, et al. The effect of slow deep breathing relaxation exercise on pain levels during and post chest tube removal after coronary artery bypass graft surgery. *Int J Nurs Sci.* 2022;9:155-61.
8. de Souto Barbosa JV, do Nascimento Sales Figueiredo Fernandes AT, da Silva JL, da Silva Leal L, de Aquino Santos MLB, de Albuquerque Cacique New York BS, et al. Effectiveness of paced breathing guided by biofeedback on clinical and functional outcomes patients with chronic obstructive pulmonary disease: an uncontrolled pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2023;48:423-32.
9. Ramalingam V, Cheong SK, Lee PF. Effect of six-week short-duration deep breathing on young adults with chronic ankle instability-a pilot randomized control trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2023;15:155.
10. Joseph AE, Moman RN, Barman RA, Kleppel DJ, Eberhart ND, Gerberi DJ, et al. Effects of slow deep breathing on acute clinical pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evidence-Based Integr Med.* 2022;27:2515690X2210780.
11. Birdee G, Nelson K, Wallston K, Nian H, Diedrich A, Paranjape S, et al. Slow breathing for reducing stress: the effect of extending exhale. *Complement Ther Med.* 2023;73:102937.
12. Niu S, Zhang T, Li W, Wen S, Dong L, Wang S, et al. Positive effect of deep diaphragmatic breathing training on gastroesophageal reflux-induced chronic cough: a clinical randomized controlled study. *Respir Res.* 2024;25:169.
13. Joseph AE, Moman RN, Barman RA, Kleppel DJ, Eberhart ND, Gerberi DJ, et al. Effects of slow deep breathing on acute clinical pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Integr Med.* 2022;27:2515690X2210780.
14. Tavoian D, Craighead DH. Deep breathing exercise at work: potential applications and impact. *Front Physiol.* 2023;14:1040091.
15. Utami S. Efektifitas relaksasi napas dalam dan distraksi dengan latihan 5 jari terhadap nyeri post laparatomi. *Univ Riau.* 2016;4:1-13.
16. Shao R, Man ISC, Lee TMC. The effect of slow-paced breathing on cardiovascular and emotion functions: a meta-analysis and systematic review. *Mindfulness.* 2024;15:1-18.
17. Vlemincx E, Van Diest I, Van den Bergh O. A sigh of relief or a sigh to relieve: the psychological and physiological relief effect of deep breaths. *Physiol Behav.* 2016;165:127-35.
18. Misra S, Smith J, Wareg N, Hogdes K, Gandhi M, Mcelroy JA, et al. Take a deep breath: a randomized control trial of Pranayama breathing on uncontrolled hypertension. *Adv Integr Med.* 2019;6:66-72.
19. Fincham GW, Strauss C, Cavanagh K. Effect of coherent breathing on mental health and wellbeing: a randomised placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13:22141.
20. Girin B, Juventin M, Garcia S, Lefèvre L, Amat C, Fourcaud-Trocmé N, et al. The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Sci Rep.* 2021;11:7044.
21. Kamboj M, Kadian K, Dwivedi V, Wary Alongbar, Ojha Swastika. Advanced detection techniques for driver drowsiness: a comprehensive review of machine learning, deep learning, and physiological approaches. *Multimed Tools Appl.* 2024;83:90619-82.
22. Reafaat Abdelkader Atia R. Deep breathing exercise application: it's effect on physiological parameters among patients with acute coronary syndrome. *Egypt J Heal Care.* 2024;15:52-62.



Konfüzyon ve Baş Ağrısı ile Prezente Olan Serebral Toksoplazmoz: Bir Olgu Sunumu

Cerebral Toxoplasmosis Presenting with Confusion and Headache: A Case Report

İbrahim KORUCU¹, Tuba KARAKOYUN ALPAY²

¹Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

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

ÖZ

Toksoplazmoz, *Toxoplasma gondii* adı verilen bir protozoan parazitin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Nadiren tanısı konulmamış İnsan İmmün Yetmezlik virüsü hastalarında, konfüzyon ve baş ağrısının etiyolojisi olarak serebral toksoplazmoz tanısı konulabilir. Olgumuz, bir haftadır bilinç bozukluğu ve baş ağrısı şikayetiyle hastaneye yatırılan 26 yaşında bir erkek hastadır. Hastanın tıbbi ve aile geçmişinde önemli bir özellik yoktu. Manyetik rezonans görüntüleme ve CD4 pozitif T-hücre kan seviyesi, serebral toksoplazmozis yüksek şüphesi uyandırdı. Beyin omurilik sıvısında *Toxoplasma gondii* deoksiribonükleik asit için polimeraz zincir reaksiyon testi pozitif. Hastaya serebral toksoplazmoz ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu tanısı konuldu. Günde iki kez trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) 1600 mg SMX/320 mg TMP ve günde üç kez 900 mg klindamisin başlandı. Tenofovir, emtrisitabin ve efavirenz eklendi. Semptomları 72 saat içinde kademeli olarak düzeldi ve hasta 21 gün sonra hastaneden taburcu edildi. Toksoplazmoz genellikle tedavi edilebilir olsa da, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için ciddi bir sağlık tehdidi oluşturur ve derhal tedavi edilmezse ölümcül olabilir.

Anahtar Kelimeler: Serebral toksoplazmoz, konfüzyon, baş ağrısı, nöroenfeksiyon

ABSTRACT

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by a protozoan parasite called *Toxoplasma gondii*. Rarely, undiagnosed Human Immunodeficiency virus patients may be diagnosed with cerebral toxoplasmosis as the etiology of confusion and headache. Our case is a 26-year-old man who presented with a disturbance of consciousness and headache for a week and was admitted to the hospital. There were no significant features in the patient's medical and family history. Magnetic resonance imaging and CD4 positive T-cell blood level revealed a high suspicion of toxoplasma infection. Polymerase chain reaction test for *Toxoplasma gondii* deoxyribonucleic acid in his cerebrospinal fluid was positive. The patient was diagnosed with cerebral toxoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) was initiated at 1600 mg SMX/320 mg TMP two times a day and clindamycin 900 mg three times a day. Tenofovir, emtricitabine and efavirenz were added. His symptoms gradually improved over 72 hours and after 21 days, the patient was discharged from the hospital. While toxoplasmosis is often curable, it poses a serious health threat to immunocompromised individuals and can be fatal if not promptly treated.

Keywords: Cerebral toxoplasmosis, confusion, headache, neuroinfection

GİRİŞ

Toksoplazmoz, *Toxoplasma gondii* adı verilen bir protozoan parazitin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Su, az pişmiş

et gibi kirlenmiş gıda kaynaklarının tüketilmesiyle ve kedi dışkısı teması ile oluşur¹. Beyinde hasara neden olan şiddetli toksoplazmoz, İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV) gibi bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda daha olasıdır². HIV

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İbrahim KORUCU, Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

E-posta: ibrahimkorucu59@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4967-0999

Geliş Tarihi/Received: 15.07.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Korucu İ, Karakoyun Alpay T. Cerebral toxoplasmosis presenting with confusion and headache: a case report. Nam Kem Med J. 2025;13(2):189-192



enfeksiyonlu hastalarda toksoplazmoz insidansı, CD4+ sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında olduğunda artar. En büyük risk, CD4+ sayısı 50 hücre/ μ L'nin altında olan hastalarda görülür³. Merkezi sinir sistemi (MSS) toksoplazmoz nadiren birincil enfeksiyondan kaynaklanır⁴. Anti-toksoplazma antikorunun seroprevalansı farklı coğrafi bölgelerde önemli ölçüde değişmektedir. ABD'de yaklaşık %11'lik bir prevalans varken, bazı Avrupa, Latin Amerika ve Afrika ülkelerinde bu oran %50 ila %80'dir⁵. Türkiye'de yapılan toksoplazmoz seroprevalans çalışmalarında, IgG antikor pozitifliğinin gebe kadınlarda %28,8, HIV enfeksiyonu olan popülasyonda %31,9 ve hatta kırsal alanlarda yaşayan kadınlarda %65,2 olduğu bildirilmiştir⁶. HIV'li hastalarda yapılan otopsilerin %10-34'ünde serebral toksoplazmoz görülmektedir⁷. Toksoplazma ensefalitinin yaygın semptomları grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, nöbetler, hemiparezi ve mental bozukluklardır. Pnömonit, korioretinit vb. dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere ekstraserebral tutulum da görülebilir^{8,9}.

OLGU SUNUMU

Olgumuz 26 yaşında Türk kökenli bir erkek olup, bir haftadır devam eden bilinç bozukluğu ve baş ağrısı şikayetiyle hastaneye yatırıldı. Hastanın tıbbi ve aile öyküsünde belirgin bir özellik yoktu. Bu olguyu sunmak için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Hastanın sistemik muayenesi normaldi. Nörolojik muayenesinde apati, somnolans, bilateral Babinski işareti pozitifliği ve derin tendon reflekslerinde artış vardı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek toksoplazma enfeksiyonu şüphesi gösterdi (Şekil 1). CD4+ sayısı 87 hücre/ μ L ve HIV-RNA viral yükü $6,2 \times 10^5$ kopya/mL idi. Enzim bağlantılı immünoabsorbent testi ile ölçülen serum *Toksoplasma gondii* IgG antikor 250 IU/mL'nin üzerindeydi. Beyin omurilik sıvısında *Toksoplasma gondii* DNA için polimeraz zincir reaksiyon testi pozitif. Hastaya serebral toksoplazmoz ve Edinilmiş İmmün Yetmezlik sendromu (AIDS) tanısı konuldu. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) günde iki kez 1600 mg SMX/320 mg TMP ve günde üç kez 900 mg klindamisin ile başlatıldı. Tenofovir, emtrisitabin ve efavirenz başlandı. Semptomları 72 saat içinde kademeli olarak düzeldi ve 21 gün sonra hasta hastaneden taburcu edildi.

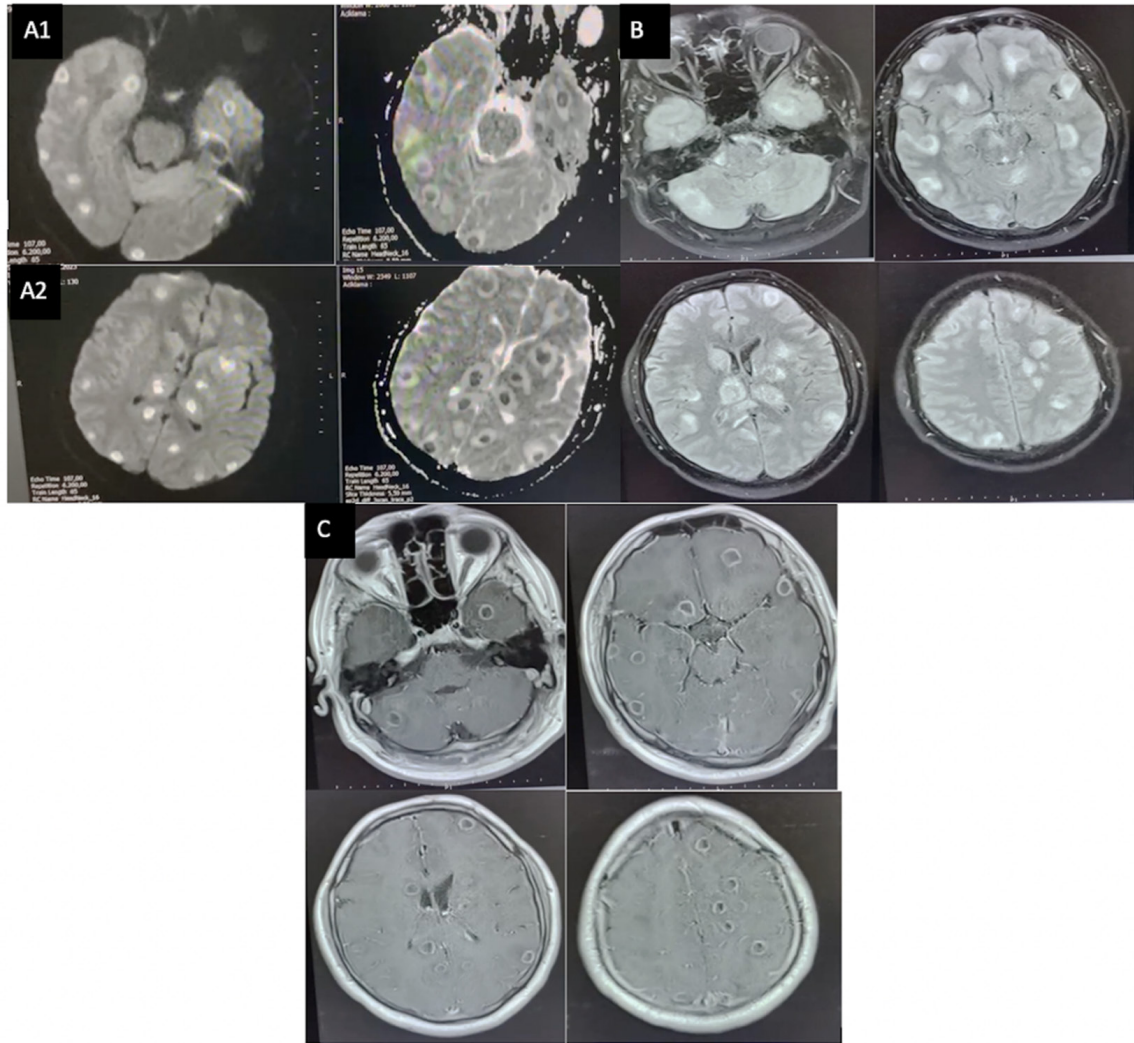
TARTIŞMA

Toksoplasma gondii, AIDS'li hastalarda beyin lezyonlarının önde gelen nedenidir¹⁰. Serebral toksoplazmoz tanısı için üç bileşenin varlığı gerekir; toksoplazma enfeksiyonuna karşılık gelen klinik semptomlar, bilgisayarlı tomografi veya MRG taramaları ile tespit edilen spesifik MSS lezyonları ve pozitif *Toksoplasma gondii* serolojik testleri⁸. Tüm bu kriterler tanımlanan olguda mevcuttur. Ayırıcı tanıları göz önüne alındığında, serebral sistiserkoz epileptik nöbetler, baş ağrısı, meninjiyal irritasyon,

bilisel bozukluklar, hemiparezi ve felç ile ilişkilidir. Beyin omurilik sıvısında mononükleer pleositoz, eozinofiller, yüksek protein seviyeleri ve normal veya düşük kan glikoz seviyeleri tespit edilir. Tanı, spesifik IgM antikorlarının tespiti için kullanılan enzim ELISA temelinde konur¹¹. Hastamızda laboratuvar test sonuçlarının gösterdiği değişiklikler, lenfositlerin yüksek prevalansı ve normal glikoz seviyeleri ile hafif proteinemi ve pleositozdur. Yetişkin hastalarda, MSS'nin tüberkülozu (TB) sekonderdir ve çoğunlukla akciğerlerde bulunan birincil TB enfeksiyonundan sonra gelişir. Görüntüleme sonuçları beyin bazal bölgesinde bulunan çok sayıda küçük boyutlu odak olduğunu ortaya koymaktadır¹². Tanımlanan olguda, akciğer görüntülemesi TB'yi göstermemektedir. Çoklu serebral apseler çeşitli enfeksiyöz hastalıklarla (aspergilloz, kriptokokoz), neoplazmalarla ve vaskülitlerle ilişkilidir. Görüntüleme testleri, olgumuzda gözlemlenenlere benzer önemli sayıda halka benzeri lezyon göstermektedir. Ancak klinik olarak beyin apseleri tipik olarak kalıcı ateş, tekrarlayan nöbetler, görme bozuklukları, fokal nörolojik defisitler ve hemiparezi ile ilişkilidir¹³. Ancak hastamızda ateş yoktu. Çoklu beyin tümörü metastazları birincil kriptojenik malign süreçten kaynaklanır. Gliomaların ve blastomaların %40'ı benzer halka benzeri lezyonlarla görülür¹⁴. Bizim olgumuzda birincil neoplastik süreçle dair bir kanıt bulamadık. Multiple sklerozda demiyelinizan lezyonlar kapalı bir halka gibi görünmezler¹⁵. Bizim hastamızda bu tanı için klinik kriterler mevcut değildi.

Standart tedavi pirimetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonunu içerir. TMP-SMX alternatif bir rejim olarak kullanılabilir. Klindamisin, sülf ilaçlarına alerjisi olan hastalar için bir seçenektir. Etkili antiretroviral tedavi de aynı derecede önemlidir^{16,17}. Çalışmamızda, tedavi başarısı TMP-SMX ve klindamisin kombinasyonu ile elde edildi. Antibiyotik tedavisiyle hastaların %74'ü 7. günde, %91'i ise 14. günde iyileşir. Görüntüleme çalışmaları lezyonun tamamen iyileşmesine veya kısmi iyileşmeden sonra stabil hale gelmesine kadar her 4-6 haftada bir yapılır. Birincil tedavi 6 hafta boyunca uygulanır, ardından daha düşük dozlarda uzun süreli baskılayıcı tedavi devam eder ve süre Yüksek Etkili Antiretroviral Tedaviye (HAART) verilen yanıtı göre belirlenir. HAART tipik olarak üç veya daha fazla antiretroviral ilacın kombinasyonunu içerir. En yaygın tedavi kombinasyonu iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü (tenofovir-emtrisitabin) artı bir nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü veya integras zincir transfer inhibitörüdür¹⁸. Bizim olgumuzda tenofovir, emtrisitabin ve efavirenz başlandı. Uzun süreli baskılayıcı tedavi, CD4+ sayımlarının 200 hücre/ μ L'den fazla sürekli yükselmesi ve MRG'de lezyonların çözülmesi durumunda kesilebilir.

Primer toksoplazmoz önlemek için hastalar az pişmiş et tüketmekten kaçınmalı ve toprakla veya kedilerle temas ettikten sonra ellerini iyice yıkamalıdır. Toksoplazma için seropozitif



Şekil 1. (A1, A2) Difüzyon ağırlıklı MRG, çoklu, fokal difüzyon kısıtlı alanlar gösterdi. (B) Sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma MRG, hem supratentorial hem de infratentorial alanlarda çevreleyen ödem ile çoklu hiperintens lezyonlar gösterdi. (C) Gadolinyum destekli T1 ağırlıklı MRG, supratentorial ve infratentorial alan çevresinde çoklu, fokal heterojen halka-geliştiren lezyon gösterdi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 1. Serebrospinal sıvı bulguları	
Görüntü	Berrak
Renk	Renksiz
Hücreler	10 /mm ³ lökositler (lenfositler)
Total protein	120 mg/dL
Glikoz	63 mg/dL

olan hastalarda CD4+ sayıları 100 hücre/ μ L³'ün altına düşerse MSS toksoplazmozuna karşı profilaksi başlatılmalıdır.

Antiretroviral tedavinin kullanımı serebral toksoplazmozis insidansını önemli ölçüde azaltır. Bununla birlikte, bu hastalık yaygın beyin lezyonlarının önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde ileri düzeyde immünosüpresyonu olan bireylerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Anti-toksoplazma tedavisi, AIDS'teki yaygın beyin lezyonlarına yönelik tanı yaklaşımının

önemli bir bileşenidir. Lokal nöroepidemioloji, immünosüpresyon derecesi ve bireysel klinik, laboratuvar ve nöroradyolojik özellikler, ayırıcı tanı koymada son derece önemlidir. TMP-SMX, HIV ile ilişkili serebral toksoplazmozun birincil profilaksisi, başlangıç tedavisi ve ikincil profilaksisi için kullanılabilir. Günümüzde daha etkili ve güvenli tedavi seçenekleri mevcut olduğundan antiretroviral tedaviye erken başlanması mümkündür.

SONUÇ

Serebral toksoplazmoz HIV pozitif hastalarda yaygın ve tedavi edilebilir bir durumdur; bu nedenle olgumuzu sunmayı amaçladık. Lojistik zorluklar nedeniyle, makalemizde sunulan hastaya klinik iyileşmeden sonra takip beyin MRG yapılamadı. Sadece klinik iyileşme gözlemlendi ve hasta takip randevularına uymadı. Takip görüntülemelerinin olmaması ve hastanın takip ziyaretlerine uymaması çalışmamızın sınırlılıklarıdır, çünkü olgunun klinik sonucu hala bilinmemektedir. Toksoplazmoz

genellikle tedavi edilebilir olsa da, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için ciddi bir sağlık tehdidi oluşturur ve derhal tedavi edilmezse ölümcül olabilir.

Etik

Hasta Onayı: Bu olguyu sunmak için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenun PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ*. 2000;321:142-7.
2. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:662-74.
3. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-207.
4. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4037-44.
5. National Institutes of Health. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: *Toxoplasma gondii* Encephalitis. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/toxoplasmosis?guideline%5B0%5D=title_bookpart%3AHIV+Clinical+Guidelines%3A+Adult+and+Adolescent+Opportunistic+Infections&redirected=1
6. Senoglu S, Yesilbag Z, Aydın OA, Karaosmanoglu HK, Yasar KK. Toxoplasma gondii IgG seroprevalence in patients with HIV/AIDS. *Türkiye Parazitolo Derg*. 2018;42:175-9.
7. Kornienko VN, Pronin IN. Diagnostic neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:E136.
8. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327:1643-8.
9. Pereira-Chioccia VL, Vidal JE, Su C. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol*. 2009;4:1363-79.
10. Rothman RE, Marco CA, Yang S. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome in: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide*. 7th ed. Chapter 149, New York; McGraw-Hill; 2011.
11. Kimura-Hayama ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, Chávez-Macias L, Perochena A, Quiroz-Rojas LY, et al. Neurocysticercosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30:1705-19.
12. Khatri GD, Krishnan V, Antil N, Saigal G. Magnetic resonance imaging spectrum of intracranial tubercular lesions: one disease, many faces. *Pol J Radiol*. 2018;83:524-35.
13. Krishna K, Sada E, Vikram A, Gupta A. Multiple brain abscesses - diagnostic dilemma and therapeutic nightmare. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4:234-6.
14. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4:209-19.
15. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1165-76.
16. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:5420.
17. Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, Bernasconi E, Schiffer V, Schmid P, et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:666-71.
18. Eggleston JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.



Erken Çocukluk Döneminde Geliştiren Bakımın Kapsamı ve Ülkemizdeki Uygulamalar

The Scope of Nurturing Care in Early Childhood and Its Applications in Our Country

Elanur YOLAL KARİMOV¹, Gülbin GÖKÇAY²

¹*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktora Programı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Çocuklarda bilişsel, sosyal, duygusal ve fiziksel gelişim açısından kritik öneme sahip olan erken çocukluk döneminin geliştiren bakım kapsamı bileşenleri ile desteklenmesinin, gelecek nesillerin huzur ve refah seviyelerini artıracakı düşünülmektedir. Ülkemizde bu bağlamda yapılan uygulamaların yanı sıra, sağlık pratiğimize eklememiz gereken uygulamalara da ihtiyaç vardır. Derlemenin amacı güncel bilgiler ışığında geliştiren bakımın kapsamından ve ülkemizdeki geliştiren bakım uygulamalarından bahsetmek ve kapsamı daha ileriye taşımak için öneriler sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Geliştiren bakım, erken çocukluk dönemi, Türkiye

ABSTRACT

It is thought that supporting the early childhood period, which is of critical importance in terms of cognitive, social, emotional and physical development in children, with the components of the developmental care scope will increase the peace and welfare levels of future generations. In addition to the applications carried out in this context in our country, there is also a need for applications that we need to add to our health practice. The purpose of the review is to talk about the scope of nurturing care and nurturing care practices in our country in the light of current information and to offer suggestions to further develop the scope.

Keywords: Nurturing care, early childhood, Türkiye

GİRİŞ

Çocukların yaşamın ilk sekiz yılını kapsayan erken çocukluk dönemi, bilişsel, sosyal, duygusal ve fiziksel gelişimin temel taşlarını oluşturur. Bu kritik dönemde çocukların gelişimi, yoksulluk, beslenme güvensizliği, toplumsal cinsiyet eşitsizliği, şiddet, çevresel zararlı maddeler ve ebeveynlerin veya bakım verenlerin ruh sağlığı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir¹. Gebelik sürecinden başlayarak bu risk faktörlerinin erken çocukluk gelişimi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Küresel ölçekte yapılan çalışmalar, 5 yaş altındaki en az 250 milyon çocuğun gelişim potansiyeline ulaşamama tehlikesi

ile karşı karşıya olduğunu ortaya koymaktadır². Bu durumu ele almak amacıyla, DSÖ, UNICEF ve diğer ortak kuruluşlar tarafından, çocukların yaşamda sağlıklı bir şekilde var olmasını, büyümesini ve tüm potansiyellerini gerçekleştirebilmesini sağlayacak bir model geliştirilmiştir³. Bu kapsam, 2018 yılının Mayıs ayında Cenevre’de düzenlenen 71. Dünya Sağlık Konseyi toplantısında tanıtılmıştır⁴. Bu çalışmada, geliştiren bakım kavramı ve bileşenleri ele alınarak, Türkiye’deki geliştiren bakım uygulamaları incelenmiş ve bu uygulamaların geliştirilmesi için öneriler sunulması amaçlanmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elanur YOLAL KARİMOV, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

E-posta: elayolal@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1154-0673

Geliş Tarihi/Received: 20.11.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Yolal Karimov E, Gökçay G. The scope of nurturing care in early childhood and its applications in our country. Nam Kem Med J. 2025;13(2):193-199



©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.

Geliştiren Bakımın Kapsamı

Erken çocukluk dönemi, bireyin yaşam boyu sağlığı, refahı, öğrenme becerileri ve üretkenliği açısından temel bir rol oynamaktadır. Bu dönemde çocukların sağlıklı büyüme ve gelişimini desteklemek için ebeveynlerin veya bakım verenlerin geliştiren bakım çerçevesinde desteklenmesi gereklidir². Geliştiren bakım, sağlık, yeterli beslenme, duyarlı bakım, erken öğrenme fırsatları ve güvenlik olmak üzere beş temel bileşenden oluşur³. Bu kapsamda gebelik döneminden başlayarak, yaşamın özellikle ilk üç yılında çocuk odaklı ve aile merkezli bir yaklaşım benimsenmelidir⁵. Çocukların gelişimsel gereksinimlerini karşılamak amacıyla UNICEF ve diğer paydaşlar, geliştiren bakım göstergelerini belirlemiştir. Bu göstergeler, ülkelerin erken çocukluk dönemi gelişim verilerinin takibini sağlamak amacıyla 2018 yılından itibaren 197 ülkede uygulanmakta ve 42 gösterge üzerinden değerlendirilmektedir. Geliştiren bakım kapsamındaki bu göstergeler arasında şunlar yer almaktadır: Demografi (ülke nüfusu, beş yaş altı çocuk nüfusu, yıllık doğum sayısı, beş yaş altı ölüm oranı), çocuk gelişimini tehdit eden faktörler (çocuk yoksulluğu, bodurluk oranı, düşük doğum ağırlığı, preterm doğumlar, anne ölüm oranı, erken gebelik oranı, şiddet ve ihmal gibi olumsuzluklar) ve risk altındaki çocukların oranı (cinsiyet ve yerleşim yerine göre risk dağılımları). Ayrıca, gelişimsel açıdan risk altındaki çocukların büyüme açığının ekonomik maliyeti, erken çocukluk gelişim indeksi ve işlevsel sorunları olan çocuklar da değerlendirme kriterleri arasındadır. Sağlık, beslenme, erken öğrenme, duyarlı bakım ve güvenlik gibi alt bileşenlere dair göstergeler ise ulusal ve küresel düzeyde takip edilmektedir⁶.

Sağlık

Çocukların fiziksel ve duygusal sağlıklarının düzenli olarak izlenmesi, günlük ihtiyaçlarına sevgiyle ve uygun bir şekilde yanıt verilmesi, ev ve çevresel tehlikelerden korunması ebeveynlerin veya bakım verenlerin öncelikli sorumlulukları arasındadır. Hijyen uygulamaları ile enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi, koruyucu sağlık hizmetlerinden yararlanılması ve hastalık durumlarında çocukların zamanında tedavi edilmesi büyük önem taşır. Geliştiren bakım yaklaşımı, yalnızca çocukların değil, ebeveynlerin veya bakım verenlerin sağlığını ve refahını da desteklemeyi amaçlar³.

Yeterli Beslenme

Anne adayının gebelik sürecindeki beslenmesi, yalnızca kendi sağlığı için değil, gelişmekte olan bebeğin büyümesi ve beslenmesi için de kritik bir role sahiptir. Doğumdan itibaren ilk altı ay boyunca yalnızca anne sütüyle beslenme, ten tene temasla desteklenerek sağlanmalıdır. Altıncı aydan sonra ise anne sütüne ek olarak çocuğun yaşına uygun, dengeli ve çeşitli tamamlayıcı gıdalarla duyarlı bir beslenme süreci gereklidir. Geliştiren bakımın temel bileşenlerinden biri olan yeterli

beslenme hem çocuğun hem de ailenin besin güvenliği ile doğrudan ilişkilidir³.

Duyarlı Bakım

Duyarlı bakım, çocukların jestleri, sesleri, hareketleri ve diğer iletişim sinyallerinin dikkatlice gözlemlenmesini ve onlara uygun şekilde yanıt verilmesini içerir. Bu anlayış, çocukların temel ihtiyaçlarını anlamayı ve karşılamayı kolaylaştırır. Aynı zamanda duyarlı beslenmeyi de içeren bu yaklaşım, çocukların sağlıklı bir şekilde büyüyüp gelişmelerini destekler³.

Erken Öğrenme Olanakları

Çocukların, sevgi dolu ve güvenli bir aile ortamında, günlük yaşam aktiviteleri ve kişiler arası etkileşimler ile öğrenme fırsatlarına erişmesi büyük önem taşır. Bu tür rehberlik ve karşılıklı etkileşimler, çocukların sosyal beceriler geliştirmesi ve başkalarıyla olan ilişkilerini anlaması için gereklidir. Erken öğrenme olanakları, çocukların bilişsel ve sosyal gelişimlerini destekleyen temel bileşenlerden biridir³.

Güvenlik

Çocuklar fiziksel yaralanmalara, çevresel tehlikelere ve duygusal strese karşı oldukça savunmasızdır. Geliştiren bakımın bir diğer önemli unsuru olan güvenlik, çocukların kendilerini emniyette hissetmelerini sağlayacak fiziksel ve duygusal koruma mekanizmalarını içermektedir. Bu yaklaşım, çocukların sağlıklı bir şekilde büyümesini ve gelişmesini desteklemek için kritik öneme sahiptir³.

Türkiye’de Geliştiren Bakım Uygulamaları

Türkiye’de, erken çocukluk gelişimine yönelik politikalar kapsamında Çocuk Gelişimi ve Eğitimciler Derneği ile UNICEF’in iş birliğiyle “Erken Çocukluk Gelişim Politikaları Projesi” hayata geçirilmiştir. Bu projenin bir çıktısı olarak Erken Çocukluk Gelişim Platformu oluşturulmuş ve bu platformda erken çocukluk gelişimini desteklemek amacıyla faaliyet gösteren çeşitli sivil toplum kuruluşları bir araya getirilmiştir⁵. Türkiye’de geliştiren bakım göstergelerine ilişkin 2023 verileri aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

Türkiye’nin nüfusu 85.341.241 olup, yıllık doğum sayısı 1.236.900’dür. Beş yaş altı çocuk sayısı toplam nüfusun %8’ine denk gelen 6.421.178 olarak hesaplanmıştır. Beş yaş altı ölüm oranı ise binde 9’dur. Anne ölüm oranı her 100.000 doğumda 17 olarak kaydedilmiştir. Düşük doğum ağırlığı oranı %13, preterm doğum oranı %12, beş yaş altı bodurluk oranı %6 olarak belirlenmiştir. Çocuk yoksulluğuna dair veri bulunmazken, şiddet ve disiplin yöntemi olarak ihmal oranı %6’dır. Gelişimsel risk taşıyan küçük çocukların oranı 2005 yılında %18, 2010’da %15 ve 2015’te %4 olarak kaydedilmiş, bu oran yıllar içinde azalmıştır. Yerleşim ve cinsiyete göre riskler kategorilerinde

yeterli veri bulunmamaktadır. Erken çocukluk dönemi büyüme açığının, bireyin erişkinlikteki yıllık gelir kaybına etkisinin %48 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, işlevsel sorunları olan çocuklara ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Öte yandan, 36-59 aylık çocukların %74'ü gelişimsel açıdan normal olarak değerlendirilmiştir⁷.

Türkiye'de pnömoni şüphesiyle sağlık kuruluşlarına başvuran çocukların oranı %45'tir. Gebelik sürecinde dört veya daha fazla antenatal bakım alanların oranı %90, doğum sonrası bakım hizmetlerinden yararlananların oranı ise %79'dur. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü tedavisi gören gebelerle ilgili veri bulunmamaktadır (sağlık). Bebeklerin %71'i doğumdan hemen sonra emzirmeye başlanırken, ilk altı ay yalnızca anne sütü ile beslenenlerin oranı %41'dir. Minimum kabul edilebilir diyet hakkında veri bulunmamaktadır (beslenme). Çocukların %65'i evde erken öğrenme fırsatlarıyla desteklenirken, oyuncak sahibi olanların oranı %76, kitap sahibi olanların oranı ise %29'dur. Okul öncesi eğitime katılım oranına dair bilgi mevcut değildir (erken öğrenme olanakları). Doğum kaydı oranı %98, temel içme suyuna erişim %97 ve temel sanitasyon oranı %99'un üzerindedir. Pozitif disiplin uygulamalarıyla ilgili veri bulunmamaktadır (güvenlik). Ebeveyn desteği, ruh sağlığı, toplum bilgilendirme ve çocuk gündüz bakım hizmetlerinin kalitesine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır (duyarlı bakım)⁷.

Türkiye'de ücretli annelik izni 14-18 hafta arasında değişirken, babalık izni daha kısadır. Anne sütü muadillerinin pazarlanmasına yönelik yasa kısmen uygulanmaktadır. Ulusal asgari ücret bulunmakla birlikte, çocuk ve aileye yönelik sosyal koruma politikaları sınırlıdır. Uluslararası Sözleşmeler: Türkiye, Çocuk Hakları Sözleşmesi, Engelli Hakları Sözleşmesi ve Çocukların Korunması ile Ülkelerarası Evlat Edinme Konusunda İş Birliği Sözleşmesi'ne taraftır⁷.

Sağlık

Türkiye'de gebe kadınların sağlıklı bir hamilelik dönemi geçirmesi ve yenidoğan bebeklerine daha bilinçli bakım sağlayabilmesi amacıyla Sağlık Bakanlığı, 2 Ekim 2018 tarihinde yayımladığı Genelge (2018/23) ile kamu ve özel hastanelerde "Gebe Okulları" uygulaması başlatılmıştır. Bu okullarda dört hafta süren eğitimler, uzman sağlık görevlileri tarafından verilmektedir. Eğitim kapsamında; gebelik fizyolojisi, gebelikte beslenme, doğum hazırlığı, doğum çeşitleri, gebelik egzersizleri, nefes farkındalığı, gebelikte ağrıyla baş etme yöntemleri, yenidoğan bakımı, anne sütünün önemi, emzirme teknikleri, lohusalık ve aile planlaması gibi konular ele alınmaktadır⁸. Yapılan bir araştırma, gebe okullarının etkili olduğunu ve katılımcı kadınların eğitim seviyesi, gelir düzeyi ya da çalışma durumu fark etmeksizin sezaryen doğum oranlarının kontrol gruplarına kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir⁹. Bu bağlamda, gebe okulları,

DSÖ doğum öncesi bakım ve eğitim standartları ile önerilen sezaryen oranlarına ulaşılması açısından önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "Doğum Öncesi ve Sonrası Yönetim Rehberi" doğrultusunda, gebelerin en az dört kez nitelikli bir şekilde izlenmesi ve doğum sonrası bakımın hem hastanede hem de evde yapılması hedeflenmiştir. Bu süreçte, lohusa izleme sıklığı hastane sonrası üç kez ev ziyaretini içermektedir. Ayrıca, doğumların hastanede gerçekleşmesi ve gerekirse stabilize edilen hastaların bir üst düzey hastaneye sevkı sağlanmaktadır¹⁰. Gebelik öncesinde ve sırasında, aile sağlığı merkezlerinde kadınlar maternal enfeksiyonlar, tiroid hastalıkları, gestasyonel diyabet, preeklampsi, eklampsi, anemi, asemptomatik bakteriüri gibi sorunlar açısından taranmaktadır. Bunun yanı sıra, kadınlara ücretsiz difteri-tetanoz aşısı yapılmakta ve demir, D vitamini ile folik asit desteği sağlanmaktadır. Ancak, difteri, tetanoz ve boğmaca (Tdap) aşısının da gebelere ücretsiz olarak sunulması gerektiği önerilmektedir. Özellikle boğmaca enfeksiyonunun küçük bebeklerde ciddi solunum sıkıntılarına yol açabildiği göz önüne alındığında, Tdap aşısı gebeliğin 27-36. haftaları arasında uygulandığında hem anneye hem de bebeğe pasif bağışıklık sağlamaktadır¹¹. Çocukların büyüme ve gelişmelerinin doğumdan itibaren düzenli olarak izlenmesi, koruyucu önlemlerin alınması açısından büyük önem taşır. Bu kapsamda, Sağlık Bakanlığı'nın bebek, çocuk ve ergen izlem rehberinde her yaş grubuna özel tarama, muayene ve aşılamalar detaylı bir şekilde belirtilmiştir. Bu rehber, çocuk sağlığını koruma ve aileleri bu konuda bilinçlendirme ve yetkin duruma getirme hedefini taşımaktadır¹². Tarama muayeneleri, çocuklarda fiziksel, duygusal, gelişimsel ve davranışsal sorunların erken teşhis edilmesi için bir fırsat sunar. Bu tür müdahaleler, erişkinlik dönemine taşınan hastalık yükünü azaltabilir¹³. Türkiye'de, özel gereksinimi olan çocuklar için 2019 yılında yayımlanan "Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik", damgalayıcı olmayan ve bütüncül bir yaklaşımı benimsemiştir. Çocuklar için Özel Gereksinim Raporu, riskli bebeklerin ve gelişimsel gerilik gösteren çocukların erken müdahale hizmetlerinden yararlanmasını sağlamayı hedeflemektedir¹⁴.

Beslenme

Gebelik öncesinden başlayarak, gebelik ve emzirme sürecinde annenin beslenme alışkanlıkları yalnızca annenin sağlığı üzerinde değil, aynı zamanda bebeğin gelişimi üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Son yıllarda bu süreçlerin, çocuğun uzun vadede obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarına yatkınlığını belirlediği ve "uzun dönem sağlığın erken metabolik programlanması" olarak adlandırılan bir yaklaşımı ortaya koyduğu vurgulanmaktadır¹⁵. Bu nedenle, birinci basamak sağlık hizmetlerinde kadınların besin gereksinimlerinin doğru bir şekilde belirlenmesi ve her izlemde bu gereksinimlerin değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, mikro

besin eksikliklerinin tespit edilip gerekli desteklerin sağlanması önerilmektedir.

DSÖ, bebeklerin yaşamlarının ilk altı ayında yalnızca anne sütüyle beslenmesini ve anne sütü ile beslenmenin en az iki yaşına kadar devam etmesini tavsiye etmektedir¹⁶. Özellikle doğumdan sonraki ilk yarım saat içinde emzirmenin başlatılması, annenin sütüne olan güveni artırırken süt üretimini ve salgısını destekleyen refleksleri de güçlendirir. Bu süreçte anne ve bebeğin bir arada kalması, emzirmenin sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir¹⁷. Türkiye'de anne sütü ile beslenme oranlarını artırmak amacıyla 1991 yılında "Emzirme Danışmanlığı" ve "Bebek Dostu Hastaneler" programları başlatılmıştır. Bu programlara ek olarak "Anne Destek Grupları", "Anneden Anneye Destek Grupları", "Bebek Dostu İl", "Altın Bebek Dostu İller", "Bebek Dostu Aile Hekimliği" ve "Bebek Dostu İşyeri" gibi uygulamalar geliştirilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kanguru bakımına verilen önemin artmasıyla, "Bebek Dostu Yenidoğan Yoğun Bakım Merkezleri" hayata geçirilmiştir. Çalışan annelere yönelik, çocuk bir yaşına gelene kadar günlük 1,5 saatlik emzirme izni sağlanması, doğum sonrası ücretli izin süresinin çocuğun iki yaşına kadar uzatılması gibi politikalarla emzirme oranlarının daha da artırılması mümkündür. Ayrıca, "Anne Sütü Muadillerinin Pazarlanmasıyla İlgili Uluslararası Yasa" düzenlemelerinin eksiksiz uygulanması ve mama reklamlarının denetlenmesi gerekmektedir¹⁸.

Altıncı aydan itibaren anne sütü bebeğin tüm besin gereksinimlerini karşılamadığı için tamamlayıcı beslenme başlatılmalıdır. Bu süreçte bebeğin yaşına uygun besinleri seçilmesi, güvenli hazırlanması ve uygun şekilde saklanması önemlidir. Tamamlayıcı besinlerin püre, pürüklü ve katı kıvamlar gibi aşamalı geçişler ile sunulması gereklidir. Ayrıca öğün sıklığı, enerji yoğunluğu, vitamin-mineral desteği ve hastalık sırasında emzirmenin sürdürülmesi gibi unsurlar dikkate alınmalıdır¹⁹. Altı-12 aylık bebeklerin tamamlayıcı besin ile beslenme uygulamalarının değerlendirildiği bir çalışmada, annelerin bebek beslenmesi konusundaki eksikliklerinin önlenmesinde annelerin eğitim düzeyleri göz önüne alınarak bireysel, uygulamalı ve annelerin soru ve sorunlarına çözüm getirecek nitelikte yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Türkiye'de "Bebek Dostu Tamamlayıcı Beslenme" uygulaması, birinci basamak sağlık hizmetleri başta olmak üzere yaygınlaştırılmalıdır²⁰.

Obezitenin önlenmesi amacıyla, Sağlık Bakanlığı ve diğer sektörlerin iş birliği ile "Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2010-2014)" başlatılmış ve bu program DSÖ değerlendirmesi sonucunda 2018-2023 yılları arasında güncellenmiştir. Program, çocuklarda sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasını ve fiziksel aktiviteye teşvik edilmesini hedefleyen çeşitli stratejiler içermektedir²¹.

Ayrıca, hiperlipidemi taramalarının iki yaşından itibaren risk grubundaki tüm çocuklara uygulanması önerilmektedir¹².

Erken Öğrenme

Yaşamın ilk yıllarında çevresel uyaranların yetersizliği ve öğrenme fırsatlarının sınırlı olması, çocuğun hem duygusal hem de fiziksel gelişiminde aksaklıklara yol açabilir. Bu eksiklikler, dil, bilişsel, motor, sosyal ve duygusal alanlarda gelişim gecikmelerine sebep olabileceği gibi davranışsal sorunların da temelini oluşturabilir²².

Bebeklerle düzenli olarak kitap okuma etkinlikleri; dil gelişimi, sosyal-duygusal beceriler, erken okuma-yazma yetenekleri, ebeveyn-çocuk iletişimi ve ev ortamının niteliği üzerinde olumlu etkiler yaratır. Bu nedenle, çocuk sağlığı izlemeleri sırasında ailelere erken dönemde ve düzenli kitap okuma önerilerinde bulunulmalıdır²³.

Çocukların öğrenmesinde en etkili yöntemlerden biri, duyuşsal algıyı destekleyen araçların kullanılmasıdır. Özellikle yaşına uygun, iyi tasarlanmış ve erişilebilir oyuncaklar, çocukların gelişim sürecine önemli katkılar sağlar. Ucuz ama işlevsel oyuncaklar, pahalı ancak yetersiz işlevselliğe sahip olanlardan daha fazla fayda sağlayabilir²⁴. Çocuğun bakımını üstlenen kişilerin çocukla oynayarak iletişim kurması, oyun saatlerini eğitim ve eğlenceye dönüştürmesi büyük önem taşır. Oyun, çocuğun günlük hayatta ihtiyaç duyacağı becerileri kazanmasını, temel kurallar ve davranış alışkanlıkları geliştirmesini destekler. Ayrıca, stresle başa çıkmasına da yardımcı olabilir²⁵. Ünlü oyun terapisti Garry Landreth'in belirttiği gibi, "Oyun çocuğun dili, oyuncaklar ise onun kelimeleridir"²⁶.

Sosyo-ekonomik eşitsizliklerden bağımsız olarak tüm çocukların faydalanabileceği oyuncak kütüphaneleri, küçük çocuklara ve ailelerine destek veren, danışmanlık sağlayan, oyun hakkında bilgi sunan, eğitim materyalleri ve oyuncaklar içeren kaynak merkezlerdir. Bu kütüphaneler, ödünç oyuncak verme sistemiyle çalışır ve çocukların gelişimine uygun materyaller sunar²⁷. Türkiye'deki mevcut oyuncak kütüphanelerinin yaygınlaştırılması, özellikle dezavantajlı çocuklara erken öğrenme fırsatları yaratmak ve geliştiren bakım hizmetlerini güçlendirmek için önemli bir adım olacaktır^{28,29}.

Okul öncesi dönem, beynin gelişim hızı ve sinaptik bağlantıların kurulma yoğunluğu açısından kritik bir süreçtir. Bu süreçte, çevresel faktörlere karşı beyin en duyarlı halindedir. Çocuğun gelişimi, zengin bilişsel uyarıcılar, kaliteli dil deneyimleri ve olumlu sosyal-duygusal etkileşimlerle desteklenmelidir. Nitelikli bir okul öncesi eğitim, çocuğun bağımsızlık duygusunu geliştirir ve öğrenmeye karşı olumlu bir tutum oluşturur. Türkiye'de Millî Eğitim Bakanlığı yönetmeliklerine göre 0-36 aylık çocukların bakımı ve eğitimi kreşlerde, 36-72 aylık çocukların eğitimi ise anaokullarında gerçekleştirilmektedir³⁰. Ancak, Türkiye'de

genellikle yüksek gelirli ailelerin çocukları okul öncesi eğitime katılabilirken, daha düşük gelirli ailelerden gelen, annesi daha az eğitilmiş ve çok kardeşi olan çocuklar doğrudan ilköğretime başlamaktadır³¹. Bu tür eşitsizliklerin önlenmesi için kamu politikaları oluşturulmalı ve dezavantajlı çocukların eğitim fırsatlarına yaşlıları ile eşit bir şekilde erişimi sağlanmalıdır.

Güvenlik

Türkiye'de doğan her çocuğun, doğum tarihinden itibaren otuz gün içinde nüfus müdürlüğüne bildirilmesi zorunludur. Doğum bildirimi, resmi bir belge ile yapılmaktadır. Evlilik içinde doğan çocuklar, babalarının nüfusta kayıtlı oldukları haneye baba soyadı ile kaydedilirken, evlilik dışı doğumlarda çocuk, annenin bekârlık soyadı ile kaydedilir. Babalık tanıma veya mahkeme kararıyla belirlendiğinde, çocuk baba soyadı ile tescil edilir³².

Dünya genelinde, güvenli olmayan içme suyu, kötü hijyen koşulları, hava kirliliği, ishal gibi bulaşıcı hastalıklar ve kirli besin tüketimi çocuk sağlığını olumsuz etkileyen geleneksel çevresel tehditler arasında yer almaktadır. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sanayileşme, çarpık kentleşme ve toksik kimyasalların çevrede birikmesi gibi modern riskler bu tehditleri daha da artırmaktadır³³. Bu bağlamda, tüm çocukların temiz hava soluduğu, güvenli su ve besin tüketebildiği, hijyen uygulamalarının olduğu bir ev ve okul ortamına erişimi sağlanmalıdır. Ayrıca, hem kentsel hem de kırsal alanlarda güvenli aile ve oyun alanları oluşturulmalıdır³.

Olağanüstü durumlar, örneğin doğal afetler, savaşlar, çevre kirliliği veya teknolojik kazalar, çocukların bakımı açısından özel önlemler gerektirir. Bu tür durumlarda, kimsesiz kalan çocukların listelerinin çıkarılması ve ilgili birimlere bildirilmesi gerekmektedir. Çocuklara kimlik bilgilerini içeren kol bantları takılarak güvenlik önlemleri artırılabilir. Ayrıca, aileler bu durumlarda çocuk güvenliği konusunda bilgilendirilmelidir³⁴.

Çocuklara yönelik kötü muamele; fiziksel, cinsel ve psikolojik şiddet, ihmal veya istismar şeklinde ortaya çıkabilir. Çoğu durumda bu tür muamele, ebeveynler, bakıcılar ya da otorite figürleri tarafından uygulanmakta ve ev, okul veya bakım kuruluşlarında gerçekleşmektedir. Kötü muamele, çocukların zihinsel ve fiziksel sağlığı, sosyal hayatı ve eğitim performansı üzerinde uzun vadeli olumsuz etkiler bırakabilir³⁴. Çocuk sağlığı izlemleri sırasında, çocuk ve ailesi kötü muamele açısından değerlendirilmelidir.

Bazı durumlarda çocuklar, ölüm, hastalık, boşanma ya da terk gibi nedenlerle korunmaya ve bakıma muhtaç hale gelebilmektedir. Türkiye'de 24 Mayıs 1983 tarihli ve 2828 sayılı "Sosyal Hizmetler Kanunu", korunmaya muhtaç çocuklara yönelik kurum bakımı, koruyucu aile ve evlat edinme hizmetleri sunmaktadır³⁵.

Duyarlı Bakım

Doğumdan hemen sonra anne ile bebeğin ten tene teması, düşük doğum ağırlıklı bebekler için kanguru bakımı gibi uygulamalar, duyarlı bakımın önemli bir parçasıdır³. Yapılan sistematik bir derleme, yenidoğanlarda erken dönemde başlatılan ten tene temasın, emzirme sürecini hızlandırdığını, hipotermi sıklığını azalttığını ve bebeğin dış dünyaya uyumunu kolaylaştırdığını göstermektedir. Ayrıca, annenin sağlığı üzerinde de doğumun üçüncü evresinin kısalması, doğum sonrası kanama riskinin azalması ve ağrı algısının düşmesi gibi olumlu etkiler gözlenmiştir. Bu uygulama, anne ile bebeğin bağlanmasını güçlendirdiği gibi, maternal stres, anksiyete ve depresyon oranlarını da düşürmektedir³⁶.

Duyarlı beslenme, ebeveynin ya da bakım veren kişinin çocuğun ihtiyaçlarına duyarlı olduğu bir beslenme tarzını ifade eder. Geliştiren bakım çerçevesinde duyarlı beslenme sağlanırken, bebeğin kendi isteğiyle memeden ayrılması beklenmeli, altıncı aydan itibaren beslenme alışkanlıkları kitap okuma ile birleştirilerek kazandırılmalıdır. Ayrıca, küçük çocukların kendilerini beslemeleri için cesaretlendirilmesi, açlık ve tokluk sinyallerine dikkat edilmesi önemlidir. Yemek saatlerinin hem öğrenme hem de sevgi paylaşımı için bir fırsat olduğu unutulmamalıdır. Bu süreçte çocukla göz teması kurmak, duygusal bağları güçlendirebilir³⁷.

Ekran süresi, televizyon, bilgisayar, akıllı telefon veya tablet gibi cihazlarda geçirilen zamanı ifade eder. DSÖ ve Kanada Pediatri Derneği, iki yaş altındaki çocuklarda ekran maruziyetini önermemekte, Amerikan Pediatri Akademisi ise bu sınırı 18 ay olarak belirlemektedir. Daha büyük çocuklar için ise ekran sürelerinin sınırlı ve yaşa uygun olması gerektiği belirtilmiştir^{38,39}. Aşırı ekran kullanımı çocuklarda kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, yeme bozuklukları, görme problemleri, uyku düzensizlikleri, anksiyete ve depresyon gibi sorunlara yol açabilir. Aynı zamanda, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve gelişim gerilikleri gibi olumsuz etkiler de görülmektedir⁴⁰.

Arka planda ekran maruziyeti bile çocukların dil ve bilişsel gelişimi üzerinde olumsuz etkiler bırakabilir. Bu durum, yürütücü işlev becerilerinde gerilemeye neden olabilir⁴¹. "Teknoferans" olarak adlandırılan, teknolojik cihazların ebeveyn ve çocuk arasındaki iletişimi kesintiye uğrattığı durumlar da ebeveynlik süreçlerinde olumsuzluklara yol açmaktadır⁴². Yapılan bir çalışmada, üç yaş altındaki çocukları olan anneler, teknolojik cihazların çocuklarıyla olan etkileşimlerini oyun, kitap okuma ve yemek zamanlarında olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir⁴³.

Ekran sürelerini azaltmak için, ebeveynlerin ekran maruziyetinin olumsuz etkileri konusunda farkındalıklarının artırılması gereklidir. Ayrıca, aile temelli yaklaşımlarla kitap okuma, oyun oynama gibi etkinlikler teşvik edilmelidir. Bu müdahaleler

başarılı sonuçlar sağlamaktadır⁴⁴. Sağlık çalışanları, çocuk sağlığı izlemeleri sırasında ekran maruziyeti ve teknoloji ile ilgili ailelere danışmanlık yapmalıdır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.G., Dizayn: E.Y.K., Veri Toplama veya İşleme: E.Y.K.,
Analiz veya Yorumlama: G.G., Literatür Arama: E.Y.K., Yazan:
E.Y.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. Early childhood development: the formative early years of a child's life demand a nurturing environment and attentive care. Available from: [///C:/Users/asus/Downloads/Formative-Years-ECD-Brochure-EN%20\(2\).pdf](http://www.asus.com/Download/Formative-Years-ECD-Brochure-EN%20(2).pdf)
2. Daelmans B, Manji SA, Raina N. Nurturing care for early childhood development: global perspective and guidance. *Indian Pediatr.* 2021;58 (Suppl 1):11-5.
3. Implementing the Nurturing care framework. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371352/9789240072350-eng.pdf>
4. Nurturing care for early childhood development: Nurturing Care Handbook. Available from: <https://nurturing-care.org/ncf-for-eed>
5. Deniz S. Nurturing care: a holistic approach to early childhood development. *Journal of Child.* 2023;23:179-84.
6. UNICEF, Countdown to 2030. Thrive nurturing care for early childhood development country profiles for early childhood development. Available from: https://nurturing-care.org/wp-content/uploads/2023/10/ECD_Countdown2030_Global.pdf
7. Thrive nurturing care for early childhood development: country profiles for early childhood development. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272603/9789241514064-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Meslekleri Dairesi Başkanlığı. Sağlık hizmetlerinde gebe bilgilendirme sınıfı, gebe okulu, doğuma hazırlık ve danışmanlık merkezlerinin çalışma usul ve esasları. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/yonetmelik/7.5.41098.pdf>
9. Özceylan G, Toprak D. Effect of pregnant schools on birth types. *Kocaeli Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020;6:145-9.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Doğum Sonu Yönetim Rehberi. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Rehberler/DOGUM_SONU_BAKIM_08-01-2019_1.pdf
11. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis.* 2011;53:885-92.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Dokumanlar/Kitaplar/Bebek_Cocuk_Ergen_Izlem_Protokolleri_2018.pdf?utm_source=chatgpt.com
13. Orhon F. Taramalar; tanım, amaçlar ve genel ilkeler. Çocuk sağlığı izleme taramalar. Türkiye Klinikleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Özel Sayı. 2021;1:1-8.

4. Özalp Akın E, Sandıkçı İskenderli H, Atasoy SC, Yağbasan B, Keleş C, Bingöller Pekici EB. Experience differences reported by the families of children with special needs who had disability eligibility report and report for children with special needs. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2022;55:156-60.
15. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M, et al. Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations. Ann Nutr Metab. 2019;74:93-106.
16. WHO (World Health Organization). Global strategy on infant and young child feeding. Infant and young child nutrition, Geneva, Switzerland, 2003a, reviewed: 2009. Report No: WS 120.
17. Gür E. Lactational counseling and breastfeeding problems. Çocuk Beslenmesi. Türkiye Klinikleri. 2020;1:18-22.
18. Yalçın SS. Anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştırılması ve desteklenmesi. İlk beş yaşta çocuk sağlığı izlemi. Nobel Tıp Kitabevi. 2021;2:284-95.
19. Koç F, Akşit S. Complementary feeding in infants. Çocuk Beslenmesi. Türkiye Klinikleri. 2020;1:29-34.
20. Yoldaş İlktaş H, Hızlı Güldemir H, Garipağaoğlu M. Evaluation of breast milk nutrition and complementary feeding practices of 6-12 month-old babies. SBÜHD. 2023;5:115-22.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2013). Türkiye Sağlık Beslenme ve Hareketli Hayat Programı Eylem Planı (2010-2014) (Yayın No. 773). Sağlık Bakanlığı. ISBN: 978-975-590-311-8.
22. Aksoy B. Stimulus deficiency and autism in child development. Pearson Journal of Social Sciences and Humanities. 2023;8:158-63.
23. Tercanlı Metin G, Gökçay G. Reading book during infancy and early childhood: an effective recommendation for well-child care. Çocuk Dergisi. 2014;14:89-94.
24. Yazıcı S, İnce T, Aydın A. Çocuklar için oyuncak seçimi. İlk beş yaşta çocuk sağlığı izlemi. Nobel Tıp Kitabevi. 2021;2:443-9.
25. Polat B, Kara M. The effect of toys and playing on child development. Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2023;2:1-10.
26. Sarıkaya N, Kaya G. A study on attitudes, perceptions and behaviors of parents towards toy choice. European Journal of Managerial Research (EUJMR). 2022;6:1-14.
27. Kırmızı A, Çetin Z. Studies on toy libraries for early childhood in the world and in Turkey. IntJCES. 2016;2:249-260.
28. Samancı H, Çetintaş HB. Toy libraries in the world and Turkey: samples of alipaşa and bergama toy libraries. Bilgi Dünyası. 2018;19:145-66.
29. Deniz S, Güner B, Kural B. A developmental care practice: toy library – a cross-sectional study. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 2022;3:45-52.
30. Vatandaş N. Okul öncesi eğitim ve kreş sağlığı ilk beş yaşta çocuk sağlığı izlemi. Nobel Tıp Kitabevi. 2021;2:437-42.
31. Anne Çocuk Eğitim Vakfı. Eğitim Reformu Girişimi. Türkiye'de Erken Çocukluk Bakımı ve Okul Öncesi Eğitime Katılım. Available from: <https://www.acev.org/wp-content/uploads/2018/01/Tu%CC%88rkiye-Erken-C%CC%A7ocukluk-Bak%CC%B1m%CC%B1-ve-Okul-O%CC%88ncesi-Eg%CC%86itime-Kat%CC%B1m%CC%B1m-30.10.17.pdf>
32. T.C. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü. Doğum İşlemleri/Bildirim Zorunluluğu ve Süreleri. Available from: <https://www.nvi.gov.tr/dogum-islemleri/>
33. Yurdakök K. Çevre kirliliği ve çocuk. İlk beş yaşta çocuk sağlığı izlemi. Nobel Tıp Kitabevi. 2021;2:181-9.
34. Responding to child maltreatment: a clinical handbook for health professionals, World Health Organization 2022. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361272/9789240048737-eng.pdf?sequence=1>
35. 2828 Sayılı Sosyal Hizmetler Kanunu, Sayı: 18059/ Tertip: 5/ Cilt: 22/ Sayfa:355. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2828.pdf>

36. Yerlikaya A, İldan Çalım S. The effect of early skin to skin contact on mother and newborn health: a systematic review. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;24:117-30.
37. Yılmazbaş P, Gökçay G. Healthy nutrition and improving the habit of healthy nutrition in early two years. *Çocuk Dergisi*. 2013;147-53.
38. Ponti M. Screen time and preschool children: promoting health and development in a digital world. *Paediatrics & Child Health*. 2023;28:184-92.
39. World Health O. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. Geneva: World Health Organization. 2019.
40. Kuş G, Ulukol B. Akılcı medya kullanımı. İlk beş yaşta çocuk sağlığı izlemi. *Nobel Tıp Kitabevleri*. 2021;2:221-44.
41. Swider-Cios E, Vermeij A, Sitskoorn M. Young children and screen-based media: the impact on cognitive and socioemotional development and the importance of parental mediation. *Cognitive Development*. 2023;66:101319.
42. Akbağ M, Sayiner B. The reflections of digital technology: parental technofence and phubbing. *Humanistic Perspective*. 2021;3:753-78.
43. McDaniel BT, Coyne SM. Technology interference in the parenting of young children: Implications for mothers' perceptions of coparenting. *The Social Science Journal*. 2016;53:435-43.
44. Downing KL, Hnatiuk JA, Hinkley T, Salmon J, Hesketh KD. Interventions to reduce sedentary behaviour in 0-5-year-olds: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2018;52:314-21.