

NK MJ

NAMIK KEMAL TIP DERGİSİ



Cilt/Volume: 13

Sayı/Issue: 4

Aralık/December 2025

NAMIK KEMAL MEDICAL JOURNAL

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR/ORIGINAL ARTICLES

Deliryum ile Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki

Vahit Can ÇAVDAR, Yalçın GÖKMEN, Emre Cem GÖKÇE, Günışıl YALÇIN, Mert ARIÇ, Hasan ZERDALI, Feray AKBAŞ; İstanbul, Türkiye

Parkinson Hastalığı'nda Korpus Kallozum Morfolojik Değişiklikleri

Demet TERZİ, Ali ZEYBEK, Sinan AKTÜRK; Tekirdağ, Türkiye

Retrospektif Hiperferritinemi Deneyimi

Şerife Asya GERME DAĞLIOĞLU, Aybüke OLGUN,, Mehmet Ali ÖZCAN; İzmir, Türkiye

Psöriatik Artrit ve Sakatlık

Elif DURAK EDİBOĞLU, Selin GÜRLEYEN, Ayten ÖZKAN, Kamil GÖNDEREN, Kübra YÜCEL, Ebru ÇİÇEK, Hasan KOCAAYAN, Esra ERPEK, Servet AKAR, Dilek SOLMAZ; Hatay, İzmir, Türkiye

miR-330-3p'nin UV'nin Tedavi Edici Etkileri

Hüseyin Avni EROĞLU, Başak YAVUZ, Cemre AYDEĞER, Hakika ERDOĞAN, Damla AYKORA; Çanakkale, İzmir, Türkiye

Hounsfield Birimleri Kullanılarak Taş Kompozisyonunun Tahmini

Çağrı DOĞAN, Mehmet Fatih ŞAHİN, Muhammed Sencer KÖROĞLU, Onur ORBEĞİ, Furkan Batuhan TUNCER, Cenk Murat YAZICI; Tekirdağ, Türkiye

Pektus Ekskavatumun Median Sternotomi ile Kardiyak Cerrahi Sırasında Eş Zamanlı Onarımı: Dört Olguluk Seri

Çağatay ÇETİNKAYA, Tolga BAŞ, Murat AKKUŞ, Lütü Çağatay ONAR, Mustafa YÜKSEL; İstanbul, Tekirdağ, Türkiye

Hemşirelerde Huzursuz Bacak Sendromu Prevalansı ve İlişkili Faktörler: İstanbul'da (Türkiye) Çok Merkezli Bir Çalışma

Nilgün ERTEN, Hafize UZUN, Aysel TEKEŞİN, Merih ÇAVUŞLU, Güllü GÜNDOĞDU, Sümeyye Nur AYDIN, Arife Çimen ATALAR; İstanbul, Türkiye

Ficus Carica Lateksinin SH-SY5Y Nöroblastoma Kanser Hücreleri ve L929 Fibroblast Hücreleri Üzerine Etkileri

Burcu ALTUNTAŞ, Aylin AYDIN, Rüstem Anıl UGAN; Erzurum, Türkiye

Pandemi Kaynaklı Uzun Sıkıyık Psikolojik Stres Durumu

Burcu KÜÇÜK BİÇER, Mehmet Fırat MUTLU; Ankara, Türkiye

Fibromiyalji Sendromunda Kardiyorespiratuvar Fonksiyon

İzel KIYICI, Nurettin TAŞTEKİN, Hande ÖZDEMİR, Derya DEMİRBAĞ KABAYEL; Edirne, Türkiye

Anti Nükleer Antikor Test Sonuçlarının Analizi

Betül GÜNAYDIN, Hüseyin Haydar KUTLU; Uşak, Türkiye

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Akciğer Adenokarsinom ve Hiperamilazemi

Veli ÇAKICI, Can SÜLEYMAN, Gökhan UYGUN, Özden YÜLEK; Çanakkale, Türkiye

İmmünoterapi ilişkili Pnömonitte Steroid Azaltımı Şeması

Mehmet Ali BÜYÜKTUNA, Suna YERGİN TAÇYILDIZ, Tuncay KOÇ, Kubilay KARABOYUN; Ağrı, Türkiye

DERLEME/REVIEW

Metakron Çoklu Primer Akciğer Kanseri

Gökhan ÖZTÜRK, Aysun Fatma AKKUŞ, Meltem AYYILDIZ MERCAN, Tayyip İlker AYDIN, Gizem BAKIR KAHVECİ, Muhammet Bekir HACIOĞLU, Bülent ERDOĞAN, Sernaz TOPALOĞLU; Edirne, Türkiye



EDİTÖRLER KURULU

Dergi Sahibi

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Adına;

Prof. Dr. Erdoğan GÜLTEKİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı,
Tekirdağ, Türkiye

E-posta: egultekin@nku.edu.tr

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

Baş Editör

Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU

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

E-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 56 32

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

Editör

Doç. Dr. Erdoğan Selçuk ŞEBER

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

E-posta: nkmj@nku.edu.tr

Telefon: +90 (282) 250 50 00

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

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Cenk Murat YAZICI

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: cyazici@nku.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-6140-5181

Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: dr.asog@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0001-5649-6699

Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN

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

Prof. Dr. Gamze VAROL

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

Doç. Dr. Saliha BAYKAL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Tekirdağ,
Türkiye
E-posta: salihabaykal35@hotmail.com
Telefon: +90 (282) 250 50 50
ORCID ID: 0000-0003-3398-6876

Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ,
Türkiye
E-posta: aysindr@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5757-4051

Doç. Dr. Meltem ÖZNUR

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

Doç. Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

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

Doç. Dr. Nergiz BAYRAKCI

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,
Tekirdağ, Türkiye
E-posta: nbayrakci@nku.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-5923-953X

Doç. Dr. Burak GÜNAYDIN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ,
Türkiye
E-posta: docburak@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-1199-6320

Dr. Öğr. Mehmet Ümit ÇETİN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ,
Türkiye
E-posta: drumitcetin@gmail.com
Telefon: +90 506 390 88 28
ORCID ID: 0000-0001-9827-8892

Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve
Metabolizma Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: gelbuken@nku.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-0920-6895

Doç. Dr. İstemi SERİN

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye
E-posta: serinistemi@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-1855-774X

Doç. Dr. Gökay TAYLAN

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

Doç. Dr. Özkan ALAN

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

Doç. Dr. Rüveyde GARİP

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

Doç. Dr. Pınar TOSUN

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

Doç. Dr. Aygül ÇELTİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-posta: aygulteltik@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. Ayşin 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

Dr. Öğr. Üyesi Semih ÇAKMAK

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: semihcakmak@istanbul.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-2638-0569

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

Op. Dr. Meliki Güler ÜLKER

Avrasya Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: melike.ulker@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-1739-8329

Doç. Dr. Eyyüp ÇAVDAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: eyyupcavdar@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5885-3047

Doç. Dr. Mesut ENGİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye
E-posta: mesut_kvc_cor@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-2418-5823



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**, **ULAKBİM TR DİZİN**, **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

- 353 Dahiliye Servisine Yatan Hastalarda Deliryum ile Laboratuvar Parametreleri ve Düşme Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Relationship Between Delirium, Laboratory Parameters, and Falls in Patients Admitted to the Internal Medicine Ward
Vahit Can ÇAVDAR, Yalçın GÖKMEN, Emre Cem GÖKÇE, Günışıl YALÇIN, Mert ARİÇ, Hasan ZERDALI, Feray AKBAŞ; İstanbul, Türkiye
- 361 Parkinson Hastalığı Olan Hastaların Manyetik Rezonans Görüntülerinden Korpus Kallozumun İncelenmesi**
Examination of the Corpus Callosum from Magnetic Resonance Images of Patients with Parkinson's Disease
Demet TERZİ, Ali ZEYBEK, Sinan AKTÜRK; Tekirdağ, Türkiye
- 367 Tek Merkezde Retrospektif Hiperferritinemi Deneyimi**
Retrospective Experience of Hyperferritinemia in a Single-center
Şerife Asya GERME DAĞLIOĞLU, Aybuke OLGUN, Mehmet Ali ÖZCAN; İzmir, Türkiye
- 372 Psoriatik Artritli Hastalarda Sakatlık ve İlgili Faktörler; Tek Merkezli Bir Çalışma**
Disability and Related Factors in Patients with Psoriatic Arthritis; A Single Center Study
Elif DURAK EDİBOĞLU, Selin GÜRLEYEN, Ayten ÖZKAN, Kamil GÖNDEREN, Kübra YÜCEL, Ebru ÇİÇEK, Hasan KOCAAYAN, Esra ERPEK, Servet AKAR, Dilek SOLMAZ; Hatay, İzmir, Türkiye
- 378 UV ile İndüklenen Fotokeratitis Üzerine miR-330-3p Uygulamasının Rolü: Pilot Çalışma**
The Role of miR-330-3p in UV-induced Photokeratitis: A Pilot Experimental Study
Hüseyin Avni EROĞLU, Başak YAVUZ, Cemre AYDEĞER, Hakika ERDOĞAN, Damla AYKORA; Çanakkale, İzmir, Türkiye
- 384 Kontrastsız BT Görüntülemeye Hounsfield Üniteleri Kullanılarak Taş Kompozisyonunun Preoperatif Tahmini: Türkiye'de Tek Merkezli Bir Çalışma**
Preoperative Prediction of Stone Composition Using Hounsfield Units in Non-Contrast CT Imaging: A Single-Center Study in Türkiye
Çağrı DOĞAN, Mehmet Fatih ŞAHİN, Muhammed Sencer KÖROĞLU, Onur ORBEĞİ, Furkan Batuhan TUNCER, Cenk Murat YAZICI; Tekirdağ, Türkiye
- 389 Pektus Ekskavatumun Median Sternotomi ile Kardiyak Cerrahi Sırasında Eş Zamanlı Onarımı: Dört Olguluk Seri**
Simultaneous Correction of Pectus Excavatum During Median Sternotomy for Cardiac Surgery: A Case Series of Four Patients
Çağatay ÇETİNKAYA, Tolga BAŞ, Murat AKKUŞ, Lütfi Çağatay ONAR, Mustafa YÜKSEL; İstanbul, Tekirdağ, Türkiye
- 395 Hemşirelerde Huzursuz Bacak Sendromu Prevalansı ve İlişkili Faktörler: İstanbul'da (Türkiye) Çok Merkezli Bir Çalışma**
Prevalence of Restless Leg Syndrome and Associated Factors in Nurses: A Multicenter Study in İstanbul (Türkiye)
Nilgün ERTEN, Hafize UZUN, Aysel TEKEŞİN, Merih ÇAVUŞLU, Güllü GÜNDOĞDU, Sümeyye Nur AYDIN, Arife Çimen ATALAR; İstanbul, Türkiye
- 403 Ficus carica Lateksinin SH-SY5Y Nöroblastoma Kanseri Hücreleri ve L929 Fibroblast Hücreleri Üzerine Etkileri**
The Effects of Ficus carica Latex on SH-SY5Y Neuroblastoma Cells and L929 Fibroblast Cells
Burcu ALTUNTAŞ, Aylin AYDIN, Rüstem Anıl UGAN; Erzurum, Türkiye
- 411 COVID-19 Pandemisi Kaynaklı Uzun Süreli Psikolojik Stres Durumunun İncelenmesi: Halk Sağlığı ve Klinik Perspektifiyle Ruh Sağlığı**
Exploring Prolonged Psychological Distress Induced by the COVID-19 Pandemic: A Public and Clinical Mental Health Perspective
Burcu KÜÇÜK BİÇER, Mehmet Fırat MUTLU; Ankara, Türkiye

İÇİNDEKİLER

- 419 Fibromiyalji Sendromunda Kardiyorespiratuvar Fonksiyonun Hastalık Şiddeti, Ağrı ve Yorgunluk Parametreleri ile İlişkisi**
The Relationship Between Cardiorespiratory Function and Disease Severity, Pain and Fatigue Parameters in Fibromyalgia Syndrome
İzel KIYICI, Nurettin TAŞTEKİN, Hande ÖZDEMİR, Derya DEMİRBAĞ; Edirne, Türkiye
- 427 Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Gönderilen Antinükleer Antikor Testi Sonuçlarının ve İmmüno blot ANA Profil Testi ile Uyumunun Retrospektif Analiz**
A Retrospective Analysis of Anti-nuclear Antibody Test Results Sent to the Medical Microbiology Laboratory of *** Training and Research Hospital and Compatibility with the Immunoblot ANA Profile Test Concordance
Betül GÜNAYDIN, Hüseyin Haydar KUTLU; Uşak, Türkiye

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

- 434 Akciğer Adenokarsinomu ve Paraneoplastik Sendrom ile Birlikte Görülen Hiperamilazemi**
Lung Adenocarcinoma and Hyperamylasemia Associated with Paraneoplastic Syndrome: A Case Report
Veli ÇAKICI, Can SÜLEYMAN, Gökhan UYGUN, Özden YÜLEK; Çanakkale, Türkiye
- 439 Tekrarlayan Atezolizumab İlişkili Pnömonit Yönetiminde Uzun Süreli Steroid Azaltma Şeması: Olgu Raporu**
Long-lasting Steroid Tapering Scheme in the Management of Relapsed Atezolizumab-induced Grade 3 Pneumonitis: A Case Report
Mehmet Ali BÜYÜKTUNA, Suna YERGİN TAÇYILDIZ, Tuncay KOÇ, Kubilay KARABOYUN; Ağrı, Türkiye

DERLEME/REVIEW

- 444 Metakron Çoklu Primer Akciğer Kanseri: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi**
Metachronous Multiple Primary Lung Cancer: A Case Report And Review of the Literature
Gökhan ÖZTÜRK, Aysun Fatma AKKUŞ, Meltem AYYILDIZ MERCAN, Tayyip İlker AYDIN, Gizem BAKIR KAHVECİ, Muhammet Bekir HACIOĞLU, Bülent ERDOĞAN, Sernaz TOPALOĞLU; Edirne, Türkiye

İndesler/Indexs

2025 Referee Index / 2025 Hakem İndeks
2025 Author Index / 2025 Yazar İndeks
2025 Subject Index / 2025 Konu İndeks



Dahiliye Servisine Yatan Hastalarda Deliryum ile Laboratuvar Parametreleri ve Düşme Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Delirium, Laboratory Parameters, and Falls in Patients Admitted to the Internal Medicine Ward

ID Vahit Can ÇAVDAR, ID Yalçın GÖKMEN, ID Emre Cem GÖKÇE, ID Günışıl YALÇIN, ID Mert ARIÇ, ID Hasan ZERDALI, ID Feray AKBAŞ

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

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, dahiliye servisine yatan geriatrik hastalarda deliryum, laboratuvar parametreleri ve düşme arasındaki ilişkiyi, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan deliryum etiyolojileri açısından değerlendirmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntem: 10 Mart-10 Mayıs 2025 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'ne yatırılan 65 yaş ve üzeri 125 hasta ile prospektif bir çalışma yürütüldü. Deliryum tanısı 4-AT skoru ≥ 4 olan hastalara konuldu. Hastalar enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan gruplara ayrıldı. Demografik bilgiler, laboratuvar değerleri, deliryum alt tipleri, düşme öyküsü, kırıklar ve mobilite durumu karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $79,7 \pm 7,9$ yıl olup cinsiyet dağılımı dengeliydi. Deliryum olgularının %40,8'i enfeksiyöz nedenlere bağlıydı; en sık kabul tanısı üriner sistem enfeksiyonuydu (%19,2). Geçen yıl ortalama düşme sayısı $1,9 \pm 1,8$ idi ve hastaların %20'sinde düşmeye bağlı kırık vardı. Hipoaktif deliryum yaygındı (%70,4) ve %81,6'sı hareketliydi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, düşme, kırık ve deliryum alt tipi açısından anlamlı fark yoktu. Ancak mobilite enfeksiyöz olmayan grupta anlamlı olarak yüksekti ($p=0,030$). C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, trombosit, nötrofil sayıları ve sodyum seviyeleri enfeksiyöz olmayan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Sonuç: Deliryum, hastanede yatan yaşlı hastalarda yaygın ve ciddi bir durum olup enfeksiyonlar önemli bir neden teşkil etmektedir. Enfeksiyöz olmayan olgularda daha yüksek mobilite, daha az sistemik enflamasyonu gösterebilir. Erken tanı, etiyolojiye yönelik tedavi ve düşme önleyici stratejiler, bu hassas hasta grubunda klinik sonuçların iyileştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Deliryum, geriatrik, iç hastalıkları

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the relationship between delirium, laboratory parameters, and falls in geriatric patients admitted to the internal medicine ward, focusing on differences between infectious and non-infectious delirium etiologies.

Materials and Methods: A prospective study was conducted between March 10 and May 10, 2025, involving 125 patients aged 65 years and older who were hospitalized in the Clinic of Internal Medicine of University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Training and Research Hospital. Delirium was diagnosed with 4-AT scores ≥ 4 . Patients were categorized into infectious and non-infectious groups. Demographics, laboratory values, delirium subtypes, fall history, fractures, and mobility status were compared. Statistical tests employed were Mann-Whitney U and chi-square.

Results: The mean age was 79.7 ± 7.9 years, with balanced gender distribution. Infectious causes accounted for 40.8% of delirium cases; urinary tract infections were most common (19.2%). Falls averaged 1.9 ± 1.8 in the prior year, with 20% having fall-related fractures. Hypoactive delirium predominated (70.4%), and 81.6% were mobile. No significant differences existed in age, sex, falls, fractures, or delirium subtype between groups. However, mobility was higher in the non-infectious group ($p=0.030$). C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocyte, platelet, neutrophil counts, and sodium were significantly lower in non-infectious delirium ($p<0.05$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Vahit Can ÇAVDAR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: vahit_can_cavdar@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7592-3075

Geliş Tarihi/Received: 21.05.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.07.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Çavdar VC, Gökmen Y, Gökçe EC, Yalçın G, Ariç M, Zerdali H, et al. Evaluation of the relationship between delirium, laboratory parameters, and falls in patients admitted to the internal medicine ward. Nam Kem Med J. 2025;13(4):353-360



©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.

Conclusion: Delirium is common and serious in elderly inpatients, with infections as a major cause. Greater mobility in non-infectious cases may indicate lower systemic inflammation. Early diagnosis, etiology-focused management, and fall prevention are vital to improve outcomes.

Keywords: Delirium, geriatric, internal medicine

GİRİŞ

Delirium, dikkat, farkındalık ve bilişsel işlevlerde değişikliklerle karakterize bir durumdur ve daha uygun bir şekilde önceden teşhis edilmiş bir nörokognitif bozukluğa atfedilemeyen altta yatan bir tıbbi sorun bağlamında ortaya çıkar. Delirium için çok sayıda yatkınlıştırıcı ve tetikleyici faktör tanımlanmıştır. Çoğu hastada, her iki tür faktörün de delirium başlangıcına katkıda bulunduğu düşünülmektedir¹. Delirium, klinisyenler tarafından sıklıkla gözden kaçırılan son derece hayatı tehdit edici ve kritik öneme sahip bir klinik durumdur. Etiyolojisi multifaktöryeldir; ileri yaş ve nörokognitif bozukluklar en önemli ve yaygın gözlemlenen risk faktörleri arasındadır. Enfeksiyonlar, hayatı tehdit eden organ yetmezlikleri ve sepsis gibi akut tıbbi durumlar ile advers ilaç reaksiyonları ve tıbbi komplikasyonlar, delirium etiolojisinde sıklıkla merkezi roller oynar². Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl 65 yaş ve üzeri 2,6 milyondan fazla geriatrik hastada delirium tanımlanmakta olup, bu durum tahmini yıllık sağlık harcamasının 164 milyar doları aşmasına yol açmaktadır. Hastaların fonksiyonel durumları ve yaşam kaliteleri üzerindeki zararlı etkileri ile hükümetlere yüklediği önemli sağlık maliyetleri göz önüne alındığında, klinisyenlerin bu kritik klinik duruma daha fazla vurgu yapması, artan dikkatle yaklaşması ve erken tanıyı önceliklendirmesi gerektiği açıktır³.

Delirium, hastaneye yatan geriatrik hastalarda yüksek prevalansa sahiptir. Bir çalışmada, genel iç hastalıkları servislerine yatırılan 70 yaş ve üzeri hastaların üçte birinde delirium tanımlanmıştır. Bu hastalar arasında, deliriumun yarısı hastane yatışında mevcutken, diğer yarısı hastaneye yatış sırasında gelişmiştir⁴.

Bu çalışmada, iç hastalıkları servisinde yatan geriatrik hastalarda delirium prevalansını, demografik özelliklere göre dağılımını, farklı etiyojilere dayalı laboratuvar değişikliklerini ve düşmelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Bu çalışmanın klinik verileri Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden elde edilmiştir. Çeşitli tıbbi nedenlerle iç hastalıkları servisinde 10 Mart ile 10 Mayıs 2025 arasında hospitalize edilen toplam 356 geriatrik hasta analize dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır: iç hastalıkları departmanına yatırılan ve

herhangi bir dışlama kriterini karşılamayan 65 yaş ve üzeri bireyler dahil edilmiştir. Ayrıca, yalnızca ilk delirium epizodunu yaşayan hastalar dahil edilmiştir. Potansiyel karıştırıcı etkileri en aza indirmek için önceki delirium öyküsü olan hastalar dışlanmıştır. Dışlama kriterleri arasında 65 yaş altı hastalar, ağır bilişsel bozukluğu olanlar veya belgelenmiş demans tanısı olanlar, ileri derecede işitme veya görme bozukluğu olan bireyler, konuşma güçlüğü çeken hastalar, iletişimi bozabilecek potansiyel dil bariyeri olan yabancı uyruklular ve hastane bilgi sisteminde eksik tıbbi kayıtları olanlar yer almıştır. Ayrıca, alkol veya madde kullanım öyküsü olan hastalar ile antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler veya duygudurum stabilizatörleri gibi merkezi sinir sistemi aktif ajanları kullananlar, deliriumun klinik değerlendirmesinde potansiyel karıştırıcı etkiyi önlemek için dışlanmıştır. Bu kriterlere dayanarak, 231 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Toplam 125 hasta uygunluk gerekliliklerini karşılamış ve nihai analize dahil edilmiştir. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi onayı alınmıştır (karar no: 55, tarih: 07.03.2025). Tüm çalışma prosedürleri, 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişikliklerinin etik standartlarına uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılardan çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Veri Toplama

Aşağıdaki değişkenler hastanenin elektronik sağlık veri tabanından alınmıştır: hastaların yaşı, cinsiyeti, hospitalizasyon nedeni, hemogram ve biyokimyasal parametreler, geçmiş yıldaki düşme sayısı, düşmeyle ilişkili kemik kırıkları, delirium nedenleri, delirium alt tipleri ve mobilite durumu.

Delirium, günlük yatak başı değerlendirmeleri sırasında değerlendirilen 4-AT skoruna göre teşhis edilmiştir. 4-AT testi, dört bileşenden oluşan klinik olarak pratik ve kolay uygulanabilir bir tarama aracıdır: uyanıklık, kısaltılmış mental test 4, dikkat ve akut değişiklik veya dalgalı seyir. Her alt bileşen bireysel olarak puanlanır. Buna göre, 0 puan alan hastalar delirium negatif olarak kabul edilmiş, bilişsel bozukluk olasılığı düşük olarak değerlendirilmiştir. Bir ile 3 arasında puan alan hastalar delirium olma olasılığı düşük ancak bilişsel bozukluk olası olarak kabul edilmiştir. Dört veya daha yüksek puan alanlar delirium olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir⁵.

Katılımcılar, delirium etiyojisine göre iki gruba ayrılmıştır: enfeksiyöz nedenlere bağlı delirium olanlar ve enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı delirium olanlar. Bu gruplar

ile hematolojik ve biyokimyasal parametreler gibi klinik değişkenler ile düşme öyküsü arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verileri özetlemek için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri dahil olmak üzere tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel bağımsız değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız değişkenlerin analizi için ki-kare testi uygulanmış ve ki-kare testinin varsayımları karşılanmadığında Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 27.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $79,7 \pm 7,9$ yılıdır. Katılımcılar arasında 64 hasta (%51,2) erkek ve 61 hasta (%48,8) kadındır. Yaş dağılımı açısından, 37 hasta (%29,6) 65-74 yaş arasında, diğer 37 (%29,6) 75-84 yaş arasında ve 51 hasta (%40,8) 85 yaş veya üzerindedir. Hastalar arasında en yaygın hastane yatış nedeni, 24 hastada (%19,2) gözlenen idrar yolu enfeksiyonuydu (İYU). Hospitalizasyonun diğer nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Deliryumun en sık etiolojisi, 51 olguyu (%40,8) oluşturan enfeksiyon ilişkili durumlar idi. Deliryuma katkıda bulunan ek etiyojik faktörler de Tablo 1'de sunulmuştur. Geçmiş yıldaki ortalama düşme sayısı $1,9 \pm 1,8$ idi. Düşmeyle ilişkili kırıklar 25 hastada (%20) tanımlandı. Hipoaktif deliryum 88 hastada (%70,4) gözlenirken, hiperaktif deliryum 37 hastada (%29,6) tanımlandı. Toplam 102 hasta

(%81,6) mobil olarak sınıflandırılırken, 23 hasta (%18,4) immobil idi (Tablo 1). Hastalar arasındaki immobilitenin birincil nedenleri, önceki serebrovasküler olay sekelleri ve kırıklara ikincil immobilizasyondur.

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerin tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri toplu olarak Tablo 2'de sunulmuştur.

Toplam 125 hasta, deliryum etiyojisine göre iki gruba ayrıldı: 51 hasta enfeksiyon ilişkili deliryum olarak tanımlandı, 74 hasta ise enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı deliryumdur. Tablo 3, bu iki grubu ortalama yaş, geriatrik yaş kategorileri dağılımı, cinsiyet, geçmiş yıldaki düşme sayısı, düşmeyle ilişkili kırık varlığı, deliryum alt tipi ve mobilite durumu açısından karşılaştırmalı bir genel bakış sağlar.

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan gruplar arasında yaş, geriatrik yaş dağılımı, cinsiyet, geçmiş yıldaki düşme sayısı, düşmeyle ilişkili kırık oranları veya deliryum alt tipi açısından dikkate değer fark yoktu ($p > 0,05$). Özellikle, geriatrik yaş alt grupları (65-74 yıl, 75-84 yıl ve ≥ 85 yıl) arasında deliryum etiyojisi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,475$). Ancak, mobil hastaların oranı enfeksiyöz olmayan grupta enfeksiyöz gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p = 0,030$) (Tablo 3).

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan gruplar arasında hemoglobin, lenfosit, monosit, toplam protein, albümin ve toplam kolesterol seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Benzer şekilde, iki grup arasında glukoz, kreatinin, üre, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, potasyum veya düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Ek olarak, fosfor, paratiroid hormon, magnezyum,

Tablo 1. Katılımcıların demografik, klinik ve deliryum ile ilişkili özellikleri

		Min-maks			Medyan	Ortalama $\pm$ SS/n-%		
Yaş		65,0	-	95,0	80,0	79,7	$\pm$	7,9
Cinsiyet	Erkek					64		%51,2
	Kadın					61		%48,8
Geriatrik yaş grubu	65-74					37		%29,6
	75-84					37		%29,6
	>84					51		%40,8
Hastaneye yatış nedeni								
Üriner sistem enfeksiyonu						24		%19,2
Pnömoni						20		%16,0
Gastrointestinal sistem kanaması						13		%10,4
Diğerleri						11		%8,8
Akut böbrek hasarı						9		%7,2
Dekompans kalp yetmezliği						8		%6,4
Malignite araştırması						8		%6,4
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi						7		%5,6

Table 1. Devamı

		Min-mak			Medyan	Ortalama $\pm$ SS/n-%		
Kateter enfeksiyonu						6		%4,8
Pankreatit						6		%4,8
Dekompans siroz						5		%4,0
Kolesistit						4		%3,2
Diyabetik ketoasidoz						4		%3,2
Son 1 yıldaki düşme sayısı		0,0	-	7,0	2,0	1,9	$\pm$	1,8
Düşmeye bağlı kırık	(-)					100		%80,0
	(+)					25		%20,0
Deliryum etiyojisi								
Enfeksiyon						51		%40,8
Elektrolit dengesizliği						36		%28,8
Hipoksemi ile seyreden akciğer hastalıkları						13		%10,4
Böbrek yetmezliği						10		%8,0
İlaç ilişkili						8		%6,4
Kalp yetmezliği						6		%4,8
Karaciğer yetmezliği						1		%0,8
Deliryum tipi	Hipoaktif					88		%70,4
	Hiperaktif					37		%29,6
Mobilite durumu	İmmobil					23		%18,4
	Mobil					102		%81,6
Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma								

Tablo 2. Geriatrik hastalarda laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri

		Min-mak			Medyan	Ortalama $\pm$ SS		
C-reaktif protein (mg/L)		2,0	-	477,0	75,0	110,3	$\pm$	100,1
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)		2,0	-	102,0	44,0	41,3	$\pm$	29,9
Beyaz kan hücresi (10 ⁹ /L)		2,7	-	30,6	9,4	10,5	$\pm$	5,2
Hemoglobin (g/dL)		5,1	-	14,8	11,4	11,1	$\pm$	2,2
Trombosit sayısı (10 ⁹ /L)		39,0	-	604,0	256,0	283,9	$\pm$	142,4
Nötrofil (10 ⁹ /L)		0,1	-	28,3	7,3	8,6	$\pm$	5,0
Lenfosit (10 ⁹ /L)		0,1	-	4,0	1,3	1,3	$\pm$	0,7
Monosit (10 ⁹ /L)		0,1	-	1,3	0,3	0,4	$\pm$	0,3
Toplam protein (g/dL)		4,2	-	9,2	6,5	6,4	$\pm$	1,0
Albümin (g/dL)		1,8	-	4,7	3,3	3,3	$\pm$	0,6
Toplam kolesterol (mg/dL)		76,0	-	285,0	144,0	151,5	$\pm$	46,9
Glukoz (mg/dL)		69,0	-	1066,0	112,0	149,8	$\pm$	121,1
Kreatinin (mg/dL)		0,4	-	8,6	1,1	1,5	$\pm$	1,3
Üre (mg/dL)		17,0	-	248,0	49,5	66,0	$\pm$	43,5
Aspartat aminotransferaz (U/L)		9,0	-	326,0	28,0	39,8	$\pm$	40,4
Alanin aminotransferaz (U/L)		5,0	-	156,0	27,0	31,2	$\pm$	21,2
Sodyum (mEq/L)		106,0	-	168,0	132,0	131,9	$\pm$	9,8
Potasyum (mEq/L)		3,2	-	6,3	4,5	4,5	$\pm$	0,8
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)		7,6	-	11,3	8,9	8,9	$\pm$	0,7

Table 2. Devamı

	Min-maks			Medyan	Ortalama $\pm$ SS		
Fosfor (mg/dL)	1,3	-	5,8	2,7	2,9	$\pm$	1,0
Paratiroid hormonu (pg/mL)	17,2	-	234,5	57,3	89,5	$\pm$	59,2
Magnezyum (mg/dL)	1,1	-	3,0	1,8	1,8	$\pm$	0,3
Vitamin B12 (pg/mL)	76,0	-	2100,0	302,0	385,2	$\pm$	273,7
Vitamin D (ng/mL)	4,5	-	86,7	13,8	18,5	$\pm$	15,7
Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma							

vitamin B12 ve vitamin D seviyeleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Ancak, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve sodyum seviyeleri enfeksiyöz olmayan grupta enfeksiyöz gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında 64'ü erkekti (%51,2). Bu bulgu, Mısır'da Ibrahim ve ark.⁶ tarafından yürütülen ve 588 hastayı içeren bir çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur; bu çalışma %58,5 erkek prevalansı bildirmiştir. Bu veriler, deliryumun geriatrik erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygın olabileceğini önermektedir. Benzer şekilde, 2018'de Trzepacz ve ark.⁷ tarafından yürütülen bir çalışmada, deliryumlu 406 hastanın %63,5'inin erkek olduğu bildirilmiş olup, deliryumun erkeklerde daha sık meydana gelebileceği fikrini daha da desteklemektedir.

Araştırmamızda, hastaların oranı 65-74 ve 75-84 yaş gruplarında %29,6 iken, 85 yaş ve üzeri hastalarda %40,8'e yükselmiştir. Bu, deliryum oluşumunun ilerleyen yaşla arttığı fikrini desteklemektedir. Seksen beş yaş ve üzeri 708 hastada yürütülen bir çalışmada, deliryum prevalansı 85 yaşta %17, 90 yaşta %21 ve 95 yaş ve üzeri bireylerde %39 olarak bildirilmiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır⁸. Benzer şekilde, tıbbi araştırma konseyi bilişsel işlev ve yaşlanma çalışmasında deliryum prevalansının yaşla arttığını göstermiş olup, en yüksek oranlar 85 yaş ve üzeri bireylerde gözlenmiştir; bu da çalışmamızın bulgularını desteklemektedir⁹.

Geriatrik hastalarda hospitalizasyon nedenleri arasında enfeksiyöz hastalıklar yaygın olarak gözlenir, özellikle İYU yatışların önemli bir kısmını oluşturur. Artero ve ark.¹⁰ tarafından yürütülen bir çalışmada, rekürren İYU nedeniyle iç hastalıkları servisine yatırılan deneklerin medyan yaşı 76 yıl olarak bulunmuş olup, İYU'ların özellikle geriatrik popülasyonda hospitalizasyon için önemli bir neden olduğunu vurgulamaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda İYU geriatrik

Tablo 3. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan deliryum etiyojisine sahip hastaların karşılaştırılması

		Enfeksiyona bağlı deliryum grubu (n=51)			Enfeksiyöz olmayan deliryum grubu (n=74)				p	
		Ortalama $\pm$ SS/n-%			Medyan		Ortalama $\pm$ SS/n-%		Medyan	
Yaş		79,5	$\pm$	7,9	80,0		79,8	$\pm$	7,9	80,0
Geriatrik yaş grubu	65-74	18		%35,3			19		%25,7	
	75-84	13		%25,5			24		%32,4	
	>84	20		%39,2			31		%41,9	
Cinsiyet	Erkek	24		%47,1			40		%54,1	
	Kadın	27		%52,9			34		%45,9	
Son 1 yıldaki düşme sayısı		1,9	$\pm$	1,8	2,0		1,9	$\pm$	1,7	2,0
Düşmeye bağlı kırık	(-)	42		%82,4			58		%78,4	
	(+)	9		%17,6			16		%21,6	
Deliryum tipi	Hipoaktif	38		%74,5			50		%67,6	
	Hiperaktif	13		%25,5			24		%32,4	
Mobilite durumu	İmmobil	14		%27,5			9		%12,2	
	Mobile	37		%72,5			65		%87,8	

^m: Mann-Whitney U, X²: Ki-kare testi, SS: Standart sapma

Tablo 4. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan deliryum etiyojisine sahip hastalar arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Enfeksiyona bağlı deliryum grubu (n=51)				Enfeksiyöz olmayan deliryum grubu (n=74)				p	
	Ortalama ± SS			Medyan	Ortalama ± SS			Medyan		
C-reaktif protein (mg/L)	187,0	±	93,2	186,0	57,5	±	64,4	35,0	0,000	^m
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	57,9	±	23,0	56,0	29,9	±	28,9	15,0	0,000	^m
Beyaz kan hücresi (10 ⁹ /L)	12,9	±	5,8	14,4	8,9	±	4,0	8,3	0,000	^m
Hemoglobin (g/dL)	11,5	±	1,6	11,5	10,8	±	2,5	11,2	0,191	^m
Trombosit sayısı (10 ⁹ /L)	325,7	±	158,9	318,0	255,1	±	122,9	241,5	0,003	^m
Nötrofil (10 ⁹ /L)	11,0	±	5,5	12,2	7,0	±	3,9	6,3	0,000	^m
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,3	±	0,8	1,4	1,3	±	0,6	1,2	0,844	^m
Monosit (10 ⁹ /L)	0,4	±	0,3	0,3	0,4	±	0,3	0,3	0,707	^m
Toplam protein (g/dL)	6,6	±	0,6	6,6	6,2	±	1,2	6,4	0,089	^m
Albümin (g/dL)	3,4	±	0,4	3,4	3,2	±	0,7	3,2	0,065	^m
Toplam kolesterol (mg/dL)	149,9	±	43,4	144,0	152,6	±	49,5	146,0	0,890	^m
Glukoz (mg/dL)	137,9	±	63,6	98,0	158,1	±	148,2	124,5	0,880	^m
Kreatinin (mg/dL)	1,6	±	1,3	1,3	1,5	±	1,3	1,0	0,217	^m
Üre (mg/dL)	66,4	±	34,0	56,0	65,7	±	49,2	44,7	0,190	^m
Aspartat aminotransferaz (U/L)	38,6	±	36,8	25,0	40,6	±	43,0	29,0	0,293	^m
Alanin aminotransferaz (U/L)	29,7	±	20,1	26,0	32,3	±	22,1	30,0	0,349	^m
Sodyum (mEq/L)	134,0	±	6,4	133,0	130,5	±	11,4	130,0	0,014	^m
Potasyum (mEq/L)	4,6	±	0,8	5,0	4,4	±	0,8	4,5	0,134	^m
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	8,9	±	0,8	8,9	8,9	±	0,7	8,8	0,850	^m
Fosfor (mg/dL)	3,0	±	1,1	2,7	2,9	±	0,9	2,7	0,918	^m
Paratiroid hormonu (pg/mL)	81,7	±	58,8	57,3	95,0	±	59,3	81,8	0,207	^m
Magnezyum (mg/dL)	1,8	±	0,3	1,8	1,9	±	0,3	1,8	0,704	^m
Vitamin B12 (pg/mL)	383,0	±	224,9	319,0	386,7	±	304,3	300,0	0,314	^m
Vitamin D (ng/mL)	18,4	±	14,2	13,8	18,6	±	16,7	13,1	0,356	^m

^m: Mann-Whitney U testi, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

^m: Mann-Whitney U testi, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

yaş grubunda iç hastalıkları servisine yatışın en yaygın nedeni olarak tanımlanmış olup, tüm hospitalizasyonların %19,2'sini oluşturmuştur.

Yaşlanmayla birlikte, geriatrik hastalarda yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri düşmeler ve düşmeyle ilişkili kırıklardır. Her yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 3 milyon yaşlı yetişkin düşmeler nedeniyle acil servislere başvurmaktadır¹¹. Düşmeyle ilişkili yaralanmaların yaklaşık %20'si ciddi olup, hospitalizasyon ve tıbbi müdahale gerektiren durumlara yol açar¹². Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, her yıl küresel olarak yaklaşık 684.000 ölümcül düşme meydana gelmekte olup, çoğunluğu 65 yaş ve üzeri yetişkinleri içermektedir¹³. Düşmeler, artan morbidite ve mortaliteye katkıları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilir. Düşme sıklığı yaşla artar; 65 yaş üzeri bireylerin yaklaşık üçte birinin yılda en az bir düşme yaşadığı tahmin edilmekte olup, bu oran 80 yaş ve üzeridekilerde %50'ye yaklaşır¹⁴⁻¹⁶.

Düşmeler yalnızca fiziksel yaralanmalara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda önemli psikolojik sonuçlara da sahiptir. Düşme korkusu, özgüven kaybı, günlük aktivitelerden kaçınma, azalmış fonksiyonallite ve sosyal içe kapanma gibi sonuçlara yol açabilir. Bu sonuçlar yalnızca yaşam kalitesini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda tekrarlayan düşme olasılığını da artırır¹⁶. Tüm bu olumsuz faktörler birlikte değerlendirildiğinde, düşmelerin geriatrik popülasyonda yaşam kalitesini önemli ölçüde bozduğu, dış mekan aktivitesini azalttığı ve depresyona yatkınlığı artırdığı açıktır¹⁷. Çalışmamızda, hastalar geçmiş yılda ortalama 1,9 düşme yaşamış olup, %20'si bu düşmeler sonucu kırık geçirmiştir. Bu bulgular, yaşlı bireylerde düşme önleme konusunda kamu farkındalığını artırma ve uygun önlemleri uygulama ihtiyacını vurgulamaktadır. Bu şekilde, sağlık sistemleri harcamaları azaltırken yaşlı popülasyonda morbidite ve mortalite oranlarını düşürebilir.

Deliryum, özellikle yaşlılarda birden fazla faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Yatıştırıcı ve tetikleyici faktörler bu durumun oluşumunda rol oynar. Alkol kullanımı, psikoaktif ilaçlar, antikolinergik ilaçlar ve polifarmasi deliryumu tetikleyebilir. Diğer tetikleyici faktörler arasında cerrahi müdahaleler, anestezi, hipoksi, organ yetmezliği, tedavi edilmeyen ağrı, enfeksiyonlar, akut hastalıklar ve kronik hastalıkların akut alevlenmeleri yer alır. Bazı hassas hastalarda, kabızlık, dehidratasyon, uyku yoksunluğu veya idrar retansiyonu bile deliryumu tetiklemek için yeterli olabilir¹⁸.

Araştırmamızda, enfeksiyonlar bireyler arasında deliryumun en yaygın nedeni olarak tanımlanmıştır. Literatür de bu bulguyu desteklemekte olup, İYU ve sepsis ile ilişkili deliryum bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{19,20}.

Deliryum, cerrahi işlemlerden sonra da sıklıkla gözlenir ve morbidite ile mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Büyük elektif cerrahilerden sonra hastaların yaklaşık %10-20'sinde deliryum meydana gelirken, yüksek riskli prosedürleri izleyen insidans %50'ye ulaşabilir. Postoperatif deliryum, 30 günlük mortalite riskinde %7-10 artışla ilişkilidir ve hastane yatış süresini 2-3 gün uzatır²¹.

Araştırmamızda, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan deliryum grupları arasında yaş, cinsiyet, düşme sayısı, düşmeyle ilişkili kırık varlığı ve deliryum alt tipi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, enfeksiyöz olmayan deliryum grubundaki hastalar anlamlı derecede daha mobil bulunmuştur. Bu bulgu, enfeksiyöz hastalıkların yol açtığı generalize enflamasyon ve fiziksel debilitasyonla ilişkili olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda enfeksiyonların deliryumun en yaygın nedeni olması göz önüne alındığında, yaşlı hastalarda enfeksiyonları hızla tanımak ve tedaviye başlamak, deliryum epizodlarının riskini ve şiddetini azaltmak için kritik öneme sahiptir.

Enfeksiyöz olmayan deliryum grubunda, CRP, ESR, lökosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve sodyum seviyeleri enfeksiyöz gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu, enfeksiyöz hastalıklarda yaygın olarak gözlenen akut faz yanıtına, reaktif trombositoz ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili nötrofiliye atfedilmiştir²¹.

Sodyum seviyeleri, enfeksiyöz olmayan deliryum grubunda enfeksiyöz gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu, enfeksiyöz olmayan grupta hipervolemi ile ilişkili hastalıkların varlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. Akut böbrek hasarı, konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi durumlar, hastane yatışları sırasında gözlenen hipervolemik hiponatremiye sıklıkla neden olur²².

Çalışma Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, bulguların genellenebilirliğini etkileyebilecek örneklem boyutu yer almaktadır. Çalışmamızın tek merkezli tasarımı da önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, deliryumun teşhis edildiği tam hastane günü ve toplam hastane yatış süresi, çalışma dönemi sırasında elektronik sağlık sistemimizde tutarlı bir şekilde kaydedilmemiştir. Bu, bu parametreleri detaylı analiz etme yeteneğimizi sınırlamıştır. Dahası, karışık tip (dalgalı) deliryum, yatak başı değerlendirmeleri sırasında sistematik olarak kaydedilmemiş olup, bu spesifik alt tipi sınıflandırma ve analiz etme yeteneğimizi kısıtlamıştır.

SONUÇ

Deliryum, yaşlılarda yaygın ve ciddi bir klinik durumdur; sıklıkla akut konfüzyon, dikkat eksiklikleri ve dezoryantasyonla kendini gösterir. Sıklıkla tanı konulamamakta olup, artan morbidite ve mortaliteye yol açar. Erken tanı ve non-farmakolojik yönetim—çevresel düzenlemeler, oryantasyon yardımcıları ve enfeksiyonlar veya metabolik bozukluklar gibi altta yatan nedenleri ele alma gibi—sonuçları iyileştirmek için esastır. Farmakolojik tedaviler, yaşlı yetişkinlerde potansiyel bilişsel yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalı ve yalnızca istisnai durumlarda uygulanmalıdır. Önleyici stratejiler, polifarmasiyi minimize etmek, mobilitayı sağlamak ve duyuşsal eksiklikleri düzeltmek dahil olmak üzere, deliryumun insidansını ve etkisini azaltmada kritik rol oynar. Özellikle, yaşlılarda enfeksiyonların erken tespiti ve zamanında yönetimi, deliryumu önlemek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için temel adımlardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi onayı alınmıştır (karar no: 55, tarih: 07.03.2025). Tüm çalışma prosedürleri, 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişikliklerinin etik standartlarına uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir.

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: V.C.Ç., Y.G., E.C.G., H.Z., F.A., Dizayn: V.C.Ç., Y.G., G.Y., M.A., H.Z., Veri Toplama veya İşleme: V.C.Ç., Y.G., E.C.G., G.Y., M.A., H.Z., Analiz veya Yorumlama: V.C.Ç., G.Y., F.A., Literatür Arama: V.C.Ç., E.C.G., M.A., F.A., Yazan: V.C.Ç.

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

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

KAYNAKLAR

1. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:90.
2. Iglseder B, Frühwald T, Jagsch C. Delirium in geriatric patients. *Wien Med Wochenschr*. 2022;172:114-21.
3. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911-22.
4. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1456-66.
5. Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014;43:496-502.
6. Ibrahim MH, Elmasry M, Nagy F, Abdelghani A. Prevalence and risk factors of delirium and subsyndromal delirium in older adults. *Egypt J Intern Med*. 2021;33:14.
7. Trzepacz PT, Franco JG, Meagher DJ, Lee Y, Kim JL, Kishi Y, et al. Delirium phenotype by age and sex in a pooled data set of adult patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2018;30:294-301.
8. Mathillas J, Olofsson B, Lövheim H, Gustafson Y. Thirty-day prevalence of delirium among very old people: a population-based study of very old people living at home and in institutions. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57:298-304.
9. Davis DH, Barnes LE, Stephan BC, MacLulich AM, Meagher D, Copeland J, et al. The descriptive epidemiology of delirium symptoms in a large population-based cohort study: results from the medical research council cognitive function and ageing study (MRC CFAS). *BMC Geriatr*. 2014;14:87.
10. Artero A, López-Cruz I, Aguilera JA, Piles L, Artero S, Eiros JM, et al. Recurrent urinary tract infections in older adults requiring hospitalization in an internal medicine ward. *Microorganisms*. 2024;12:2114.
11. Stalenhoef PA, Crebolder HF, Knottnerus JA, Van der Horst FG. Incidence, risk factors, and consequences of falls among elderly subjects living in the community: a criteria-based analysis. *Eur J Public Health*. 1997;7:328-34.
12. Albert M, McCaig LF, Ashman JJ. Emergency department visits by persons aged 65 and over: United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2013:1-8.
13. World Health Organization. Falls. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>
14. Bergen G, Stevens MR, Burns ER. Falls and fall injuries among adults aged ≥65 years - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:993-8.
15. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:1687-99.
16. World Health Organization. WHO global report on falls prevention in older age. Geneva (CH): World Health Organization. 2014;53.
17. Mishra N, Mishra AK, Bidija M. A study on correlation between depression, fear of fall and quality of life in elderly individuals. *Int J Res Med Sci*. 2017;5:1456-60.
18. Atterton B, Paulino MC, Povoia P, Martin-Loeches I. Sepsis associated delirium. *Medicina*. 2020;56:240.
19. Dutta C, Pasha K, Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, et al. Urinary tract infection induced delirium in elderly patients: a systematic review. *Cureus*. 2022;14:e32321.
20. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*. 2020;125:492-504.
21. Hannoodee S, Nasuruddin DN. Acute inflammatory response. 2024. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
22. Spasovski G. Etiology, clinical approach, and therapeutic consequences of hyponatremia. *Kidney and Dialysis*. 2024;4:37-45.



Parkinson Hastalığı Olan Hastaların Manyetik Rezonans Görüntülerinden Korpus Kallozumun İncelenmesi

Examination of the Corpus Callosum from Magnetic Resonance Images of Patients with Parkinson's Disease

Demet TERZİ¹, Ali ZEYBEK², Sinan AKTÜRK³

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Programı, Tekirdağ, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Tekirdağ Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son yıllarda, Parkinson hastalığında motor semptomlardan daha erken ortaya çıkan duyuşal semptomların nedeni olarak kabul edilen beyaz cevher tutulumunu araştıran çalışmalar artış göstermiştir. Bu çalışma, iki beyin yarımküresini birbirine bağlayan en büyük beyaz cevher yapısı olan korpus kallozumun Parkinson hastalığındaki tutulumunu, yaş ve cinsiyet farklılıklarını da dikkate alarak incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, korpus kallozumu etkileyen herhangi bir tanısı olmayan 120 kontrol grubuna ait ve Parkinson hastalığı tanısı konmuş 120 hastaya ait mid-sagittal manyetik rezonans görüntülerinde korpus kallozumun uzunluk, genişlik ve açı ölçümleri geriye dönük olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Parkinson hastalarında, korpus kallozumun yüksekliği, ön uçtan tepeye olan mesafe ve anterointernal uçtan tepeye olan mesafe arttı; genu ve rostrum genişliği ile korpus kallozum genişliğinin yüksekliğe oranı anlamlı düzeyde azaldı ($p<0,05$). Açısal değerlere bakıldığında, Açı 2, Parkinson hastalarında, Açı 2 ortalama değerinin azaldığı, Açı 4 ve Açı 5 değerlerinin ise anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Parkinson hastalığında korpus kallozum tutulumunu inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bildiğimiz kadarıyla açı değerlerin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu alanda yapılacak araştırmaların klinisyenler ve cerrahlar için yeni bir bakış açısı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Korpus kallozum, manyetik rezonans görüntüleme, Parkinson hastalığı, beyaz cevher

ABSTRACT

Aim: In recent years, studies investigating white matter involvement, which is considered the cause of sensory symptoms that appear earlier than motor symptoms in Parkinson's disease, have increased. This study aims to investigate the involvement of the corpus callosum, the largest white matter structure connecting the two hemispheres, in Parkinson's disease, taking into account age and sex differences.

Materials and Methods: Our study were retrospectively compared the measurements of corpus callosum length, width, and angle on midsagittal magnetic resonance images from 120 controls without any diagnosis affecting the corpus callosum and from 120 patients diagnosed with Parkinson's disease.

Results: The height of the corpus callosum, the distance from the anterior tip to the top, and the distance from the anterointernal tip to the vertex increased, and the genu and rostrum width and the ratio of corpus callosum width to height decreased significantly in Parkinson's disease patients ($p<0.05$). Based on the angular measurements, it was determined that the mean value of Angle 2 decreased in patients with Parkinson's disease, while the values of Angle 4 and Angle 5 increased significantly ($p<0.05$).

Conclusion: It appears that there are few studies examining the involvement of the corpus callosum in Parkinson's disease, and to the best of our knowledge, no studies have evaluated the known angle parameters. Therefore, it is believed that research in this area may provide a novel perspective for clinicians and surgeons.

Keywords: Corpus callosum, magnetic resonance images, Parkinson's disease, white matter

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali ZEYBEK, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: azeybek@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9773-2739

Geliş Tarihi/Received: 09.07.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.08.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Terzi D, Zeybek A, Aktürk S. Examination of the corpus callosum from magnetic resonance images of patients with Parkinson's disease. Nam Kem Med J. 2025;13(4):361-366



©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

Parkinson hastalığı (PH), dopamin salınımında azalma veya tam kayıp ile karakterize bir nörodejeneratif bozukluktur¹. PH'nin patogenezinde beyindeki gri madde yapıları vurgulanırken, son çalışmalar PH'nin beyaz madde yapıları üzerindeki etkilerini ortaya koymuş ve bu konuyu araştırmaya yönelik eğilimi artırmıştır. Çeşitli teknikler kullanan birçok çalışma, korteksler arasında lateralize bilişsel, motor ve duyuşsal bilgilerin transferini ve entegrasyonunu kolaylaştıran en büyük beyaz madde yapısı olan korpus kallosumun PH etkilendiğini göstermiştir²⁻⁵. Bazı çalışmalar bu etkilerin gri madde değişikliklerinden çok daha erken ortaya çıkabileceğini belirtmekte olup, erken evre tanısı için önemini vurgulamaktadır^{6,7}. Bu çalışmanın amacı, daha önce incelenmemiş ölçüm parametrelerini dikkate alarak, korpus kallosumda meydana gelen genişlik, uzunluk ve açı değişikliklerini manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür. Etik onay Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2021.74.03.14, tarih: 30.03.2021). Bu çalışmada, hastanenin resim arşivleme ve iletişim sistemi arşivlenen görüntüler retrospektif olarak incelenmiştir. Etik kurul, çalışmanın retrospektif niteliği nedeniyle bilgilendirilmiş onamın gerekmediğini belirtmiştir. PH grubu ve kontrol grubundan elde edilen veriler, yaş ve cinsiyete göre katmanlı örnekleme yöntemiyle seçilmiştir. PH'li hastalara ait toplam 500 MRG görüntüsü evren olarak mevcuttu. Hesaplamalara göre, küçük etki boyutu, %95 güven aralığı, %5 hata payı ve diğer çalışmalarda örneklem büyüklükleri dikkate alınarak, örneklem büyüklüğü PH grubundan korpus kallosumu etkileyen başka bir tanısı olmayan 2018-2021 yılları arasında elde edilmiş 120 MRG görüntüsü ve kontrol grubundan 120 MRG görüntüsü olarak belirlenmiştir.

T1 ve T2 sekanslarını içeren MRG görüntüleri, 1.5 Tesla MRG cihazı (Canon Vantage Elan veya Philips Intera; Philips Medical Systems) ve sekiz kanallı baş bobini kullanılarak sagittal planda elde edilmiştir. Görüntüler 5 mm kesit kalınlığına sahipti ve OrDICOM 1.0 ve Weasis 3.7.1 programları kullanılarak analiz edilmiştir. Katılımcıların demografik verileri ve grup dağılımları

Tablo 1'de sunulmuştur. Korpus kallosum ölçüm parametreleri korpus kallosum dört kısma ayrılır: rostrum, genu, gövde ve splenium. Her iki grup için midsagittal kesitten MRG görüntüleri kullanılarak uzunluk, yükseklik, genişlik ve açı ölçümleri alınmıştır. Uzunluk, yükseklik ve genişlik ölçümleri mm cinsinden, açı ölçümleri ise derece cinsinden verilmiştir. Tüm ölçüm yerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS 24.0 yazılımı (Armonk, New York, ABD) kullanılarak analiz edildi, anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı. Farklı yaş gruplarındaki değişiklikleri karşılaştırmak için veriler altı gruba ayrıldı: 30-40 yaş (Grup I), 41-50 yaş (Grup II), 51-60 yaş (Grup III), 61-70 yaş (Grup IV), 71-80 yaş (Grup V) ve 81 yaş ve üzeri (Grup VI).

BULGULAR

Korpus Kallosum Metrik Ölçüm Sonuçları

Gruplar için tüm metrik ölçüm sonuçlarının ortalamaları Tablo 2'de verilmiştir.

Korpus kallosum uzunluğu (CCL), korpus kallosum yüksekliği (CCH), cerebrum uzunluğu (CL), korpus kallosum ön uçtan vertex'e olan uzaklık (FV) arası mesafe ve korpus kallosum antero-internal uçtan vertex'e olan uzaklık (AIV) arası mesafenin ortalamaları erkeklerde kadınlara göre daha büyük bulundu ($p < 0,05$).

PH tanısı konmuş bireylerin grubunun cinsiyete göre analizi, CCL ($p = 0,007$), CCH ($p = 0,008$), rostrum genişliği (RW) ($p = 0,012$) ve CL ($p = 0,000$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koydu. Diğer parametrelerin ortalamaları cinsiyete göre anlamlı fark göstermedi. Yaş gruplarına göre veri analizinin sonucu olarak, PH'nin yaşı arttıkça korpus kallosum genişliği (CCW), genu genişliği (GW), splenium genişliği (SW), RW ve trunk maksimum genişlik (TW_{maks}) ortalama değerlerinin azaldığı, CCH, FV ve AIV ortalama değerlerinin ise arttığı gözlemlendi. PH hastalarında, özellikle 81 yaş ve üzeri olanlarda, CCW, GW, SW ve TW_{maks} kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla azalma gösterdi ($p < 0,5$). Ancak, AIV 81 yaş ve üzeri PH hastalarında anlamlı derecede daha yüksekti. PH olan hastalarda, bu anlamlı değişikliklerin 51-60 yaşları arasında fark edilir hale gelmeye başladığı ve 81 yaştan sonra hızlandığı gözlemlenmiştir. CCW/CCH oranı da PH grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p = 0,001$).

Tablo 1. Demografik dağılımlar ve grup verileri

	PH grubu	Kontrol grubu	p-değeri
Kadın (%)	55/65 (%45,8/%54,2)	81/39 (%67,5/%32,5)	0,001
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	68,82 $\pm$ 10,0	57,91 $\pm$ 12,4	0,000

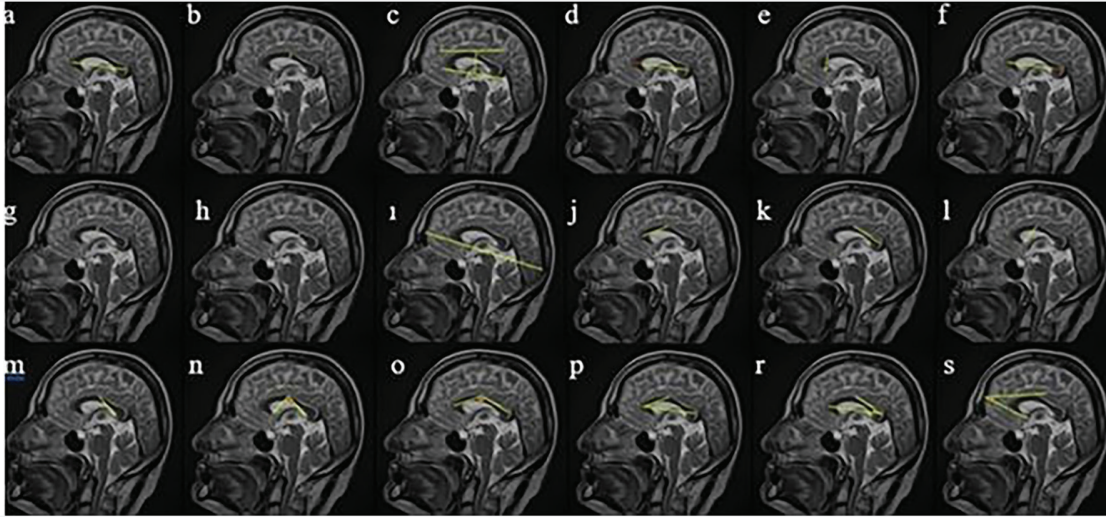
PH: Parkinson hastalığı, SS: Standart sapma

Korpus Kallozum Açı Ölçüm Sonuçları

Tüm ölçüm sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Farklı yaş gruplarında ortalama açı karşılaştırılmasından sonra, PH grubu ile kontrol grubu arasında Aç 1, Aç 2 ve Aç 4'te

anlamli farklar bulundu, özellikle 30-40 yaş grubunda. PH grubu içinde yapılan ileri analiz, farklı yaş gruplarında Aç 1, Aç 2 ve Aç 5 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar gösterdi ($p<0,05$). Özellikle, PH hastalarında Aç 2 yaşla birlikte azalırken, Aç 5 yaşla birlikte artmaktadır.



Şekil 1. Korpus kallozum ölçümleri

a. Korpus kallozum uzunluğu (CCL), b. Korpus kallozum genişliği, c. Korpus kallozum yüksekliği, d. Genu genişliği, e. Rostrum genişliği, f. Splenium genişliği, g. Trunkus maksimum genişliği, h. Trunkus minimum genişliği, i. Serebrum uzunluğu, j. Ön uçtan vertekse uzaklık (FV), k. Arka uçtan vertekse uzaklık (PV), l. Anterior internal uçtan vertekse uzaklık (AIV), m. Posterior internal uçtan vertekse uzaklık (PIV), n. AIV ile PIV arasındaki açı (Aç 1), o. FV ile PV arasındaki açı (Aç 2), p. FV ile CCU arasındaki açı (Aç 3), r. AV ile CCL arasındaki açı (Aç 4), s. Commissura anteriorun alt kenarı ile genu üzerinden geçen çizgi ile korpus kallosumun ön kısmından geçen teğet çizgi arasındaki açı (Aç 5)

Tablo 2. Gruplar ve cinsiyetler arasında ortalama korpus kallozum uzunluğunun karşılaştırılması (mm)

	Kontrol grubu			PH grubu			p*
	Kadın Ortalama $\pm$ SS	Erkek Ortalama $\pm$ SS	Toplam Ortalama $\pm$ SS	Kadın Ortalama $\pm$ SS	Erkek Ortalama $\pm$ SS	Toplam Ortalama $\pm$ SS	
CCL	68,3 $\pm$ 4,2	69,8 $\pm$ 4,5	68,8 $\pm$ 4,3	67,8 $\pm$ 4,2	70,1 $\pm$ 4,7	69,1 $\pm$ 4,6	0,654
CCW	4,6 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,9	4,6 $\pm$ 1,0	4,5 $\pm$ 1,0	0,534
CCH	24,0 $\pm$ 2,9	24,9 $\pm$ 2,9	24,3 $\pm$ 2,9	25,3 $\pm$ 3,3	27,1 $\pm$ 3,7	26,3 $\pm$ 3,6	0,000
GW	9,0 $\pm$ 1,9	8,0 $\pm$ 1,4	8,7 $\pm$ 1,8	7,5 $\pm$ 1,6	8,1 $\pm$ 2,0	7,8 $\pm$ 1,8	0,000
RW	4,9 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,2	4,4 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 1,1	0,000
SW	9,8 $\pm$ 1,8	9,8 $\pm$ 1,7	9,8 $\pm$ 1,8	9,1 $\pm$ 1,6	9,6 $\pm$ 1,5	9,4 $\pm$ 1,6	0,059
TW _{maks}	5,1 $\pm$ 1,0	4,7 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 1,0	4,7 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,9	0,825
TW _{min}	2,8 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 1,0	0,877
CL	153,8 $\pm$ 7,3	160,3 $\pm$ 7,2	155,9 $\pm$ 7,9	152,2 $\pm$ 6,4	159,4 $\pm$ 6,7	156,1 $\pm$ 7,4	0,886
FV	36,3 $\pm$ 3,7	37,7 $\pm$ 5,1	36,8 $\pm$ 4,3	38,7 $\pm$ 4,8	40,2 $\pm$ 4,6	39,5 $\pm$ 4,7	0,000
PV	39,8 $\pm$ 4,4	40,0 $\pm$ 4,6	40,6 $\pm$ 5,1	38,2 $\pm$ 3,8	39,6 $\pm$ 4,4	39,0 $\pm$ 4,2	0,060
AIV	29,3 $\pm$ 3,9	31,0 $\pm$ 4,5	29,9 $\pm$ 4,1	32,5 $\pm$ 4,2	33,3 $\pm$ 4,2	32,9 $\pm$ 4,2	0,000
PIV	34,2 $\pm$ 3,6	34,7 $\pm$ 4,4	34,4 $\pm$ 3,9	33,1 $\pm$ 3,6	34,6 $\pm$ 4,5	33,9 $\pm$ 4,1	0,429

*: Bağımsız örneklem t-testi $p<0,05$, SS: Standart sapma, CCL: Korpus kallozum uzunluğu, CCW: Korpus kallozum genişliği, CCH: Korpus kallozum yüksekliği, GW: Genu genişliği, RW: Rostrum genişliği, SW: Splenium genişliği, TW_{maks}: Trunk maksimum genişlik, TW_{min}: Trunk minimum genişlik, CL: Cerebrum uzunluğ, FV: Ön uçtan vertex'e olan uzaklık, PV: Arka uçtan vertex'e olan uzaklık, AIV: Anterior internal uçtan vertex'e olan uzaklık, PIV: Posterior internal uçtan vertex'e olan uzaklık

Veri setinin analizine göre, yaş ile SW ($r=-0,263$) ve yaş ile TW_{min} ($r=-0,216$) arasında zayıf negatif korelasyonlar, yaş ile CCW ($r=-0,352$), GW ($r=-0,568$), RW ($r=-0,347$) ve TW_{maks} ($r=-0,394$) arasında ise orta derecede negatif korelasyonlar mevcuttu. Ek olarak, yaş ile CCH ($r=0,289$), FV ($r=0,205$), Açık 4 ($r=0,280$) ve Açık 5 ($r=0,266$) arasında zayıf pozitif ilişkiler tespit edildi. PH grubunda, yaş ile Açık 2 arasında zayıf negatif korelasyon ($r=-0,197$), ancak yaş ile Açık 4 ($r=0,207$) ve Açık 5 ($r=0,250$) arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttu. Bu korelasyonların kontrol grubunda gözlenmediğini belirtmek önemlidir.

PH grubunda, belirli uzunluk ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı korelasyon sonuçları gösterdi. Özellikle, GW ile CCH arasında zayıf negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,269$, $p=0,003$). Ayrıca, CCH ile RW ($r=0,416$, $p<0,001$) ve CCH ile CL ($r=0,310$, $p=0,001$) arasında orta derecede pozitif korelasyonlar gözlemlendi. Ek olarak, CL ile TW_{maks} arasında zayıf pozitif ilişki bulundu ($r=0,187$, $p=0,041$).

TARTIŞMA

PH'de Lewy cisimleri gri madde yapılarını etkiler ve beyaz madde bağlantılarını hasara uğratar, bu da bilişsel bozukluk ve depresyon gibi motor olmayan semptomlara yol açar⁸. Beyaz madde fiber yollarındaki değişikliklerin araştırılması, PH'nin altında yatan mekanizmanın daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Çalışmamız, PH tanısı konmuş hastaların MRG görüntülerinde korpus kallosumun geniş bir parametre yelpazesini ölçen, daha önce değerlendirilmemiş parametreleri de içeren en kapsamlı çalışmalardan biridir.

Araştırmamız, kadınların erkeklere göre daha küçük CCL ve CL değerlerine sahip olduğunu göstermektedir; bu bulgu Mohammadi ve ark.'nın⁹ bulgularıyla uyumludur ($p<0,005$). PH'yi sağlıklı bireylerle karşılaştırdığımızda, PH grubunda genu ve SW'nin azaldığını, CCL ve CL'nin ise arttığını bulduk; ancak bu değişiklikler GW hariç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mohammadi ve ark.⁹ CCL, CL ve CCW arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Bulgularımız bu sonucu desteklemektedir. Hem kontrol grubunda hem de PH grubunda CCL ile CL arasında orta derecede pozitif korelasyon bulduk.

PH'yi sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştıran çalışmalar, PH'de korpus kallosum kalınlığının, özellikle anterior yarısında azaldığını bulmuştur^{10,11}. PH'de korpus kallosumun anterior 2/5'inde hacimde anlamlı azalmalar ve fraksiyonel anizotropide de azalmalar gözlenmiştir². Bu durum, prefrontal korteks, motor ve suplementer motor alanlarda bilgi işlemeyle ilişkili bozukluklarla ilişkilendirilmektedir¹². Gattellaro ve ark.¹³, fonksiyonel MRG çalışmalarında, PH hastalarında korpus kallosum genunun mikro yapısının erken evrede bile bozulduğunu öne sürerken, Guimarães ve ark.³, difüzyon tensör görüntüleme ile inceledikleri korpus kallosumdaki değişikliklerin daha sonraki evrelerde gözlenmeye başladığını öne sürmüştür. Ayrıca, vasküler parkinsonizm ile korpus kallosum genundaki sorunlar arasında net bir bağlantı tanımlanmıştır¹⁴. Genu ve gövdedeki azalmış fiber yoğunluğu, yürüyüş asimetrisiyle ilişkilidir^{2,15}. Bulgularımız, PH grubunda genu ve RW'nin azaldığını ($p<0,001$) ve genu bölümünün yaşlı PH'de daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Korpus kallosumun genu bölümü bilişsel işlevler, dikkat ve yönetici bozukluklarla ilişkilidir; bu nedenle genu tutulumu, demans, dikkat dağınıklığı ve planlanmış hareketlerin bozulmuş kontrolü gibi semptomları etkileyebilir^{10,16}.

Bledsoe ve ark.'nın¹⁷ çalışmasında, PH'deki korpus kallosum beş bölgeye ayrılarak difüzyon tensör görüntüleme yöntemiyle incelenmiştir. Çalışma, korpus kallosumun anterior 3/5'inde aksiyal difüzyon artışı ve fraksiyonel anizotropide azalma gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, miyelinli fiberlerde hasar ve beyaz madde atrofisini belirtmektedir. Çalışmamızın sonuçları da bu bulgularla uyumludur. Bu durum, metrik ölçümlerle belirlenen etkilenmiş bölgelerde fiber sayısında azalma ve mikro yapısal atrofi gözlemini desteklemektedir.

Korpus kallosumun verteksinden anterior komissüre olan mesafenin CCH olarak değerlendirildiği bir çalışmada, CCH'nin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir¹⁸. Çalışmamızda olduğu gibi, korpus kallosumun en yüksek ve en düşük noktalarına teğet çizgiler arasındaki mesafenin ölçülerek CCH'nin belirlendiği başka bir çalışmada da yüksekliğin yaşla birlikte arttığı bulunmuştur¹⁹. Çalışmamız, hem kontrol grubunda hem de PH tanısı konmuş grupta yüksekliğin yaşla birlikte arttığını, PH

Tablo 3. Farklı gruplar arasındaki açı değerlerinin karşılaştırılması (°)

	Kontrol grubu			PH grubu			p*
	Kadın Ortalama $\pm$ SS	Erkek Ortalama $\pm$ SS	Toplam Ortalama $\pm$ SS	Kadın Ortalama $\pm$ SS	Erkek Ortalama $\pm$ SS	Toplam Ortalama $\pm$ SS	
Açık 1	86,3 $\pm$ 11,0	81,3 $\pm$ 7,8	86,6 $\pm$ 10,1	86,7 $\pm$ 7,8	83,9 $\pm$ 8,4	85,2 $\pm$ 8,2	0,240
Açık 2	126,3 $\pm$ 12,9	126,1 $\pm$ 7,0	126,2 $\pm$ 11,3	124,2 $\pm$ 6,9	123,0 $\pm$ 7,2	123,5 $\pm$ 7,1	0,027
Açık 3	26,6 $\pm$ 3,8	27,2 $\pm$ 4,7	26,8 $\pm$ 4,1	26,6 $\pm$ 3,9	27,0 $\pm$ 4,0	26,8 $\pm$ 3,9	0,957
Açık 4	24,4 $\pm$ 4,3	25,3 $\pm$ 4,4	24,7 $\pm$ 4,4	27,2 $\pm$ 4,5	27,7 $\pm$ 4,3	27,5 $\pm$ 4,4	0,000
Açık 5	26,6 $\pm$ 3,2	25,7 $\pm$ 3,9	26,3 $\pm$ 3,5	28,2 $\pm$ 3,1	27,7 $\pm$ 3,6	27,9 $\pm$ 3,3	0,000

*: Bağımsız örneklem t-testi, $p<0,05$, SS: Standart sapma, PH: Parkinson hastalığı

tanısı konmuş grubun anlamlı derecede daha büyük ortalama CCH'ye sahip olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,001$). Bu yükseklik artışı, iki grup arasında FV ve AIV parametrelerinin ortalama değerlerinde de anlamlı farka yol açmıştır ($p<0,05$). Ayrıca, PH'de CCH arttıkça RW ve CL de artarken, GW azalmıştır.

Bazı çalışmalarda, Açık 1 ve Açık 2 olarak ölçülen değerler korpus kallozum bükülme açısı olarak ifade edilmiştir. Şizofreni spektrum bozuklukları ve niemann-pick tip C'li hastaları içeren çalışmalarda, Açık 1'de yaş, cinsiyet veya gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir^{20,21}. Benzer şekilde, Williams sendromlu hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştıran bir çalışmada, Açık 2 açısından anlamlı fark bulunmamıştır²². Çalışmamızda, Açık 1'de cinsiyetler veya gruplar arasında fark yokken ($p>0,05$), PH grubunda Açık 2 değeri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,027$). Her iki açı da PH'nin 41-50 yaş grubunda daha yüksek gözlenmekte ve ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır. Bu çalışma, Açık 2'deki azalmanın özellikle 41-50 yaş sonrası Parkinson grubunda kontrol grubuna göre daha anlamlı olduğunu bulmuştur. Bu bulgu, PH'nin ilerlemesine bağlı olarak korpus kallosumda bükülmede potansiyel bir artışa işaret edebilir.

Açık 5, korpus kallosumun anterior kısmının 4. ventrikül tabanına göre konumunu belirtir²³. Bir çalışmada, frontal displazinin Açık 5'i artırdığı bulunmuş ve makrosefali olan otistik ve otistik olmayan bireyler arasında fark gözlenmemiştir²⁴. Çalışmamızda, PH grubunda Açık 5'in ortalama değerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durum, PH hastalarında korpus kallosumun frontal lokalizasyona artmış bir eğilim gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, retrospektif tasarım potansiyel karıştırıcı değişkenleri kontrol etme yetisini sınırlamaktadır. İkinci olarak, değerlendirme yalnızca midsagittal MRG görüntülerine dayalıdır, bu da korpus kallosumdaki tüm mikro yapısal değişiklikleri tam olarak yansıtmayabilir. Gelecekteki çalışmalarda hastalık süresi, ilaç kullanımı veya bilişsel durum gibi klinik verilerin dahil edilmesinin daha kapsamlı bir analiz sağlayacağına inanmaktayız ve bu çalışma böyle araştırmalar için yol gösterici bir temel teşkil etmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, PH günlük aktiviteleri etkileyen ve yaşam kalitesini azaltan ilerleyici bir nörodejeneratif durumdur, bu nedenle erken tanı başarılı tedavi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, beyaz madde üzerine araştırma yapma gerekliliği vardır, çünkü bu alanda yeni perspektifler geliştirmek ve yeni yöntemlere odaklanmak esastır. Farklı metodolojiler kullanan çalışmalar arasındaki sonuç tutarlılığı bu bulguların güvenilirliğini artırmaktadır. Çalışmamızın, diğer tekniklerden

elde edilen bulguları desteklemesi, özellikle korpus kallosuma odaklanan en kapsamlı çalışmalardan biri olması ve literatüre yeni ölçüm parametreleri eklemesi açısından önemli olduğuna inanmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür. Etik onay Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: 2021.74.03.14, tarih: 30.03.2021).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif bir çalışmadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. Hum Mol Genet. 2007;16 Spec No. 2:R183-94.
2. Goldman JG, Bledsoe IO, Merkitch D, Dinh V, Bernard B, Stebbins GT. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology. 2017;88:1265-72.
3. Guimarães RP, Campos BM, de Rezende TJ, Piovesana L, Azevedo PC, Amato-Filho AC, et al. Is diffusion tensor imaging a good biomarker for early Parkinson's disease? Front Neurol. 2018;9:626.
4. Lenka A, Pasha SA, Mangalore S, George L, Jhunjhunwala KR, Bagepally BS, et al. Role of corpus callosum volumetry in differentiating the subtypes of progressive supranuclear palsy and early Parkinson's disease. Mov Disord Clin Pract. 2017;4:552-8.
5. Yang K, Wu Z, Long J, Li W, Wang X, Hu N, et al. White matter changes in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2023;9:150.
6. Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Choi JW, Koh SB, et al. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32:682-7.
7. Rektor I, Svátková A, Vojtišek L, Zikmundová I, Vaníček J, Király A, et al. White matter alterations in Parkinson's disease with normal cognition precede grey matter atrophy. PLoS One. 2018;13:e0187939.
8. Li Y, Huang P, Guo T, Guan X, Gao T, Sheng W, et al. Brain structural correlates of depressive symptoms in Parkinson's disease patients at different disease stage. Psychiatry Res Neuroimaging. 2020;296:111029.
9. Mohammadi MR, Zhand P, Mortazavi Moghadam B, Golalipour MJ. Measurement of the corpus callosum using magnetic resonance imaging in the north of Iran. Iran J Radiol. 2011;8:218-23.
10. Bledsoe I. Abnormal corpus callosum morphometry in parkinson's disease: Rush University. Available from: <https://www.proquest.com/docview/1791463709?pqorigsite=gscholar&fromopenview=true&source=type=Dissertation%20&type=20Theses>

11. Deng B, Zhang Y, Wang L, Peng K, Han L, Nie K, et al. Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013;28:154-64.
12. Wei X, Luo C, Li Q, Hu N, Xiao Y, Liu N, et al. White matter abnormalities in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging using tract-based spatial statistics. *Front Aging Neurosci.* 2021;12:610962.
13. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, et al. White matter involvement in idiopathic parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1222-6.
14. Wang HC, Hsu JL, Leemans A. Diffusion tensor imaging of vascular parkinsonism: structural changes in cerebral white matter and the association with clinical severity. *Arch Neurol.* 2012;69:1340-8.
15. Fling BW, Curtze C, Horak FB. Gait asymmetry in people with Parkinson's disease is linked to reduced integrity of callosal sensorimotor regions. *Front Neurol.* 2018;9:215.
16. Atkinson-Clement C, Pinto S, Eusebio A, Coulon O. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2017;16:98-110.
17. Bledsoe IO, Stebbins GT, Merkitich D, Goldman JG. White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2018;91:e2244-55.
18. Al Hadidi MT, Kalbounieh HM, Ramzy A, Sharei AA, Badran DH, Shatarat A, et al. Gender and age-related differences in the morphometry of corpus callosum: MRI study. *Eur J Anat.* 2021;25:15-24.
19. Takeda S, Hirashima Y, Ikeda H, Yamamoto H, Sugino M, Endo S. Determination of indices of the corpus callosum associated with normal aging in Japanese individuals. *Neuroradiology.* 2003;45:513-8.
20. Walterfang M, Wood AG, Barton S, Velakoulis D, Chen J, Reutens DC, et al. Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:1050-7.
21. Walterfang M, Fahey M, Abel L, Fietz M, Wood A, Bowman E, et al. Size and shape of the corpus callosum in adult niemann-pick type c reflects state and trait illness variables. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1340-6.
22. Sampaio A, Bouix S, Sousa N, Vasconcelos C, Fernández M, Shenton ME, et al. Morphometry of corpus callosum in Williams syndrome: shape as an index of neural development. *Brain Struct Funct.* 2013;218:711-20.
23. Giffoni SD, Gonçalves VM, Zanardi VA, Lopes VL. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:195-8.
24. Rice SA, Bigler ED, Cleavinger HB, Tate DF, Sayer J, McMahon W, et al. Macrocephaly, corpus callosum morphology, and autism. *J Child Neurol.* 2005;20:34-41.



Tek Merkezde Retrospektif Hiperferritinemi Deneyimi

Retrospective Experience of Hyperferritinemia in a Single-center

İD Şerife Asya GERME DAĞLIOĞLU¹, İD Aybüke OLGUN², İD Mehmet Ali ÖZCAN²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Malignite, enfeksiyon, enflamasyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, hematolojik hastalıklar, aşırı demir yüklenmesi, metabolik sendrom ve alkol tüketimi hiperferritinemiye neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir tıp merkezindeki hastalarda hiperferritineminin altında yatan nedenleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2014-2016 yılları arasında serum ferritin (SF) düzeyi 1000 µg/L'den yüksek olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalar arasından (n=94), hematolojik (n=69) veya onkolojik hastalık (n=20) tanıları olan 89 hasta çalışmaya dahil edildi. Birden fazla SF ölçümü olan hastalarda en yüksek düzey dikkate alındı. SF düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve aldıkları toplam eritrosit transfüzyonu sayıları arasındaki ilişki, karşılaştırma noktası olarak medyan SF değeri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların medyan (min-maks) yaşı 61 (20-94) yılı ve 49 (%55,1) kadındı. Hastaların medyan SF düzeyi 1739 µg/L idi. Serum aspartat aminotransferaz ve gama-glutamyl transferaz düzeyleri, SF düzeyi medyan değer üzerinde olan hastalarda, SF düzeyi medyan değer altında olanlara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla p=0,001, p=0,003). SF düzeyleri medyanın üzerinde olan hastalar ile medyanın altında olan hastalar arasında eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,689, 0,230). SF düzeyleri medyan değer üzerinde olan hastalar, medyan değer altında olanlara kıyasla daha fazla sayıda eritrosit transfüzyonu almıştır (p<0,001).

Sonuç: Bu çalışmada Hematolojik bozukluklar, muhtemelen kronik eritrosit transfüzyonlarına ve enflamasyona bağlı olarak, hiperferritineminin temel nedeniydi.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik bozukluklar, hiperferritinemi, enflamasyon, aşırı demir yükü

ABSTRACT

Aim: Malignancy, infection, inflammation, liver and renal diseases, hematological disorders, iron overload, metabolic syndrome, and alcohol consumption can cause hyperferritinemia. This study aimed to identify the underlying causes of hyperferritinemia in patients at a tertiary care medical center.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the patients with serum ferritin (SF) levels higher than 1000 µg/L between 2014 and 2016. Among these patients (n=94), 89 patients with hematological disorders (n=69) or oncological diseases (n=20) were included in the study. For patients with multiple SF measurements, the highest level was considered. The association between SF levels and patients' demographics, clinical characteristics, laboratory parameters, and the total number of red blood cell transfusions received were evaluated using the median SF value as a comparison point.

Results: The patients' median (min-max) age was 61 (20-94) years, and 49 (55.1%) patients were female. The median (min-max) SF level of the patients' was 1739 µg/L. Serum aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transferase levels were higher in patients with SF levels above the median value than those with SF below the median (p=0.001, p=0.003, respectively). No significant difference was found in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels between patients with SF levels above the median and those below the median (p=0.689, 0.230, respectively). Patients with SF levels above the median received a higher total number of red blood cell transfusions compared to those with levels below the median (p<0,001).

Conclusion: In this study, hematological disorders were the predominant underlying cause of hyperferritinemia potentially due to chronic red blood cell transfusions and inflammation.

Keywords: Hematological disorder, hyperferritinemia, inflammation, iron overload

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şerife Asya GERME DAĞLIOĞLU, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: asyagerme@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0001-4068-9899

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.08.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Germe Dağlıoğlu ŞA, Olgun A, Özcan MA, Retrospective experience of hyperferritinemia in a Single-center. Nam Kem Med J. 2025;13(4):367-371



©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.

GİRİŞ

Ferritin, esas olarak sitozolik bir protein olup, serbest demir toksisitesini önlemek için hücre içi demiri depolayarak ve tamponlayarak demir homeostazını düzenler ve temel süreçler için gerektiğinde demiri serbest bırakır. Serum ferritin (SF) ölçümü, vücuttaki demir depolarını değerlendirmek için kullanılan başlıca non-invaziv yöntemdir; ancak klinik pratikte bu düzeyler genellikle demir açısından fakir ekstrasellüler ferritini temsil eder¹. Hiperferritinemi genellikle yetişkin kadınlarda 200 µg/L'nin üzerinde ve yetişkin erkeklerde 300 µg/L'nin üzerinde SF düzeyleri olarak tanımlanır². Hiperferritinemi çeşitli durumlar sonucu ortaya çıkabilir; bunlar arasında malignite, enfeksiyon, enflamasyon, karaciğer hastalığı, hematolojik bozukluklar, renal hastalık, metabolik sendrom, kronik alkol alımı ve demir yüklenmesi yer alır²⁻⁸. SF yüksekliğinin paterni bu durumlar arasında değişiklik gösterir; ancak bu yüksekliğin derecesi, hemofagositik lenfositosis için tanı kriteri olarak veya demir yüklenmesi olan hastalarda demir şelasyon tedavisi için endikasyon olarak uygulanması dışında, nadiren nicel olarak ölçülür^{9,10}. SF düzeyleri ≥200 µg/L olan bireylerin, SF düzeyleri <200 µg/L olanlara kıyasla toplam, kanser ilişkili, endokrinolojik ve kardiyovasküler mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹¹. 1000 µg/L'yi aşan SF düzeyleri, transferrin satürasyonundan bağımsız olarak, altta yatan bir patolojiyi güvenilir bir şekilde gösterdiğinden, kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını gerektirir¹. Bu tür yüksek SF düzeylerinin klinik önemini göz önünde bulundurarak, üçüncü basamak bir tıp merkezinde tedavi gören hastalarda bunun altında yatan nedenleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'nun 2013 revizyonuna dayalıdır ve etik onay Dokuz Eylül Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulu'ndan alınmıştır (protokol numarası: 2584-GOA, karar no: 271, tarih: 24.03.2016).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olguarın Seçimi ve Tanımlanması

Tek merkezde retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma yürüttük. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2014 ile Şubat 2016 arasında SF düzeyleri 1000 µg/L'den yüksek olan 18 yaş ve üzeri hastaların tıbbi kayıtlarını aldık. Bu hastalar arasında (n=94), hasta popülasyonunun gruplandırılmasını basitleştirmek için 5 hasta (kronik böbrek hastalığı, n=2; hereditör hemokromatozis, n=1; still hastalığı, n=1; ve pektus ekskavatum, n=1) çalışmadan dışlandı. Kalan 89 hastanın tamamı hematolojik (n=69) bozukluklar veya onkolojik (n=20) hastalık tanıları aldı ve çalışmaya dahil edildi.

Çalışma Tasarımı

Hastaların demografik ve klinik verileri tıbbi ve/veya elektronik hastane kayıtlarından elde edildi. 1000 µg/L'yi aşan çoklu

ferritin ölçümleri olan hastalar için en yüksek değer dikkate alındı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, en yüksek ferritin düzeyleri sırasındaki laboratuvar parametreleri (transferrin satürasyonu, alanin aminotransferaz (normal aralık: 0-35 U/L), aspartat aminotransferaz (AST) (normal aralık: 0-35 U/L), gamma-glutamil transferaz (GGT) (normal aralık: 0-38 U/L), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) (normal aralık: 0-5 mg/L) ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 25 ay içinde aldıkları toplam eritrosit transfüzyonu sayıları not edildi. Altta yatan bozukluklar hematolojik bozukluklar veya onkolojik hastalıklar olarak sınıflandırıldı. Hematolojik bozukluklar, kanı, kan hücrelerini ve hematopoezle ilgili organları etkileyen benign ve malign durumları kapsar. Onkolojik hastalıklar ise hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize edilen ve solid tümörlerin oluşumuna neden olan malign durumları ifade eder. SF düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve alınan toplam eritrosit transfüzyonu sayısı arasındaki ilişki, karşılaştırma noktası olarak medyan SF değeri kullanılarak değerlendirildi. Ek olarak, demir şelasyon tedavisi alan hastalar belgelendi ve bu hastaların ferritin düzeyleri demir şelasyon tedavisinin 3.-6. ve 10. aylarında değerlendirildi.

Teknik Bilgi

SF düzeyleri, Beckman Coulter Dxl-800 otoanalizöründe kemilüminesan yöntemle ölçüldü ve ölçümler µg/L olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS Statistics for Windows, Sürüm 15.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenler için yüzde dağılımları ve sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Dağılımlar normal olmadığından, iki bağımsız grubu karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Medyan ferritin değerine göre grupları karşılaştırırken kategorik değişkenleri analiz etmek için ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Demografik ve Genel Klinik Özellikler

Hastaların medyan (min-maks) yaşı 61 (20-94) yıl idi ve 49 (%55,1) hasta kadındı. Altmış dokuz (%77,5) hastanın hematolojik bozukluk tanısı vardı ve 20 (%22,5) hastanın onkolojik hastalık tanısı vardı. SF düzeyi ile cinsiyet ve klinik tanılar arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Hastaların medyan (min-maks) SF seviyesi 1739 µg/L (1005-10.475) idi. Hastaların (n=66) ortalama transferrin satürasyonu

%51,2±26,6 idi. Hastalar medyan SF düzeyine göre iki gruba ayrıldığında (SF düzeyi <1739 µg/L ve SF düzeyi ≥1739 µg/L), bu iki grup arasında AST ve GGT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0,001, p=0,003) (Tablo 2). Ancak, SF düzeyleri medyan değer üzerinde olan hastalar ile SF düzeyleri medyan değer altında olan hastalar arasında ESH ve CRP değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,689, p=0,230) (Tablo 2).

Kırmızı Kan Hücresi Transfüzyonları

Hastaların aldığı toplam kırmızı kan hücresi transfüzyonlarının ortalama sayısı 21,8±26,5 idi. Alınan toplam kırmızı kan hücresi transfüzyonu sayısı, SF düzeyleri medyan değer üzerinde olan hastalarda, SF düzeyleri medyan değer altında olan hastalara kıyasla daha yüksekti (p<0,001).

Demir Şelasyon Tedavisi

Hastaların yirmisi (%22,5) demir şelasyon tedavisi aldı. Yirmi hastanın arasında 18'i hematolojik bozukluklara sahipken, 2'si onkolojik hastalık tanısı aldı. Demir şelasyon tedavisinin başlamasından 3-6 ay sonraki ilk değerlendirmede, iki hasta 15'inde (%83,3) SF düzeylerinde bazal ölçümlere kıyasla ≥%10

azalma görüldü. Demir şelasyon tedavisinin 10. ayındaki ikinci değerlendirmede, 6 hasta takipten çıktı. Kalan 14 hastanın 10'unda (%71,4) SF düzeylerinde bazal değerlere kıyasla ≥%10 azalma gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hematolojik bozukluklar (%77,5) hiperferritineminin en sık görülen altta yatan nedeni olarak tanımlandı ve bunu onkolojik hastalıklar (%22,5) izledi. Bu hastalarda gözlenen hiperferritinemi, kronik kırmızı kan hücresi transfüzyonlarından kaynaklanan demir yüklenmesine ve malignite ile ilişkili kronik enflamasyona atfedilebilir². Öte yandan, etkisiz eritropoez veya hemoliz ile karakterize kırmızı hücre bozuklukları, kırmızı kan hücresi transfüzyonu olmasa bile artmış demir emiliminin artmasına SF düzeylerinin yükselmesine¹², bu da hematolojik bozuklukları olan hastalarda ek bir mekanizmayı temsil eder.

SF düzeyleri 1000 µg/L'nin üzerinde olan 95 hastayı içeren başka bir çalışmada aşağıdaki durumlar tespit edilmiştir: Hastaların %20,0'sinde karaciğer hastalığı, %17,9'unda böbrek hastalığı, %17,9'unda malign hastalıklar, %16,8'inde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu; %15,8'inde HIV

Tablo 1. Hastaların ortanca serum ferritin düzeylerine göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalar (n=89)	Ferritin düzeyi <1739,0 µg/L		Ferritin düzeyi ≥1739,0 µg/L		p-değeri*
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	19	47,5	21	52,5	0,741
Kadın	25	51,0	24	49,0	
Tanımlar					
Hematolojik bozukluk	33	47,8	36	52,2	0,572
Onkolojik hastalık	11	55,0	9	45,0	

*: Ki-kare testi

Tablo 2. Hastaların ortanca serum ferritin düzeylerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

		Ferritin düzeyi <1739,0 µg/L	Ferritin düzeyi ≥1739,0 µg/L	
Laboratuvar parametreleri	n	Medyan (IQR)	Ortalama ± SS	p-değeri*
AST (U/L)	78	21 (18)	34 (30)	0,001
ALT (U/L)	85	18 (33)	24 (63)	0,07
GGT (U/L)	78	38 (53)	64 (132)	0,003
ESH (mm/h)	78	65,8±8,2	57,1±9,7	0,689
CRP (mg/L)	85	25,8±6,5	75,6±20,5	0,230

*: Mann-Whitney U test, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, SS: Standart sapma, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, IQR: Çeyrekler arası aralık

Tablo 3. Hastaların ortanca serum ferritin düzeylerine göre aldığı kırmızı kan hücresi transfüzyonlarının karşılaştırılması

	Ferritin düzeyi <1739,0 µg/L		Ferritin düzeyi ≥1739,0 µg/L		
Toplam sayı	n	Ortalama ± SS	n	Ortalama ± SS	p-değeri*
Kırmızı kan hücresi transfüzyonları	44	14,7±20,0	45	28,7±30,3	<0,001

*: Mann-Whitney U test, SS: Standart sapma

ile ilişkili olmayan sistemik enfeksiyonlar, %10,5'inde kronik kan transfüzyonu gereksinimi ve %10,5'inde orak hücre sendromu mevcuttu⁵. Rapor edilen prevalanstaki varyasyonlar, demografik özellikler, coğrafi dağılım, genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler, sağlık altyapısı ve çalışma tasarımı farklarına atfedilebilir.

Enflamasyon, pro-enflamatuvar sitokinlerin etkisiyle ferritin sentezini uyarır, apoptoz ve hücre hasar yoluyla salınımını teşvik eder¹³. Bu çalışmada ortalama CRP ve ESH düzeyleri yükselmiş olsa da, akut faz reaktanları ile medyanın üstünde veya altında SF düzeylerine göre sınıflandırılan hastalar arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu ilişki eksikliği, uç değerlerin varlığı, biyobelirteç ölçümünün zamanlaması, bireysel enflamatuvar yanıtlardaki değişkenlik ve ferritin enflamasyondaki multifaktöryel rolü gibi çeşitli faktörlere atfedilebilir. İlginç bir şekilde, ortalama ESH düzeyi, SF düzeyleri medyanın altında olan hastalarda daha yüksekti, bu da bu alt grupta enflamatuvar yükün daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Ancak, ESH'nin non-spesifik bir belirteç olduğu ve yaş, cinsiyet ve plazma protein kompozisyonundaki değişiklikler gibi enflamatuvar olmayan faktörlerden etkilenebileceğini kabul etmek önemlidir.

McKinnon ve ark.¹⁴ Avustralyalı yetişkin erkek ve kadınlarda GGT ile SF düzeyleri arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir ($p < 0,0001$). Bu korelasyon tüm yaş gruplarında tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir ve vücut kitle indeksi düzeltmesinden etkilenmemiştir. Mevcut çalışmada, medyan düzeyleri üzerindeki SF düzeylerine sahip hastalar, medyan düzeyler altındaki SF düzeylerine sahip olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek serum GGT düzeyleri gösterdi ($p = 0,003$). Bulgularımız önceki araştırmalarla uyumlu olup, metabolik disfonksiyon ile hiperferritinemi ile karakterize demir yüklenmesi sendromu arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir¹⁵. Alkolik dışı steatohepatit bu yüksek GGT düzeylerine katkıda bulunmuş olabilir².

Kronik kırmızı kan hücresi transfüzyonları, organlarda organlarda toksik demir birikimine neden olarak, doku hasarına ve işlev bozukluğuna yol açabilir. Fazla demir sürekli toksisite riski oluşturur; ancak hasar genellikle demirin hızlı eliminasyonu ile geri döndürülebilir¹⁶. Demir şelatörlerinin doku demir düzeylerini etkili bir şekilde azalttığı, demir yüklenmesi ile ilişkili komplikasyonları hafiflettiği ve olumsuz sağlık sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir¹⁷. Mevcut çalışmada, hastaların yalnızca %22,5'i demir şelasyon tedavisi aldı. Bu düşük oran, tedaviye başlamak için optimal zamanlama konusunda farklı görüşlerin olması, hastaların tedaviye uyumunda yaşanan zorluklar, maliyet ve erişilebilirlikle ilgili sorunlardan kaynaklanıyor olabilir¹⁷. Gelişmiş ülkelerde, düzenli transfüzyon alan hastalarda demir yükünün izlenmesi

ve şelasyon tedavisi ilerlemesinin değerlendirilmesi tipik olarak her üç ayda bir SF ölçümleri ile yoluyla yapılır¹⁶.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif olduğundan, hematolojik bozuklukların spesifik alt grupları da dahil olmak üzere ayrıntılı bilgilerin elde edilmesi sınırlıydı. Hasta sayısı azdı. Hasta popülasyonumuz üçüncü basamak bir tıp merkezinden elde edildi; genel pratikte sık yaygın olarak karşılaşılan hastalıkların veya durumların tümünü temsil etmeyebilir. Hastaların tıbbi merkezimiz dışında aldığı kırmızı kan hücresi transfüzyonu sayısı kaydedilmedi, bu da demir yükünün düşük tahmin edilmesine neden olabilir. Çalışmanın güçlü yönleri arasında, yüksek ferritin eşik değeri ($> 1000 \mu\text{g/L}$) yer almaktadır; bu da, SF düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunabilecek birçok faktörün dışlanmasını sağlamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir tıp merkezindeki hastalarda hiperferritineminin altında yatan nedenler incelenmiştir. Bulgularımız, hiperferritineminin altında yatan temel nedenin hematolojik bozukluklar olduğunu, bunun da muhtemelen etkisiz eritropoez, hemoliz, kronik enflamasyon ve kronik kırmızı kan hücresi transfüzyonlarının bir sonucu olabileceğini öne sürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'nun 2013 revizyonuna dayalıdır ve etik onay Dokuz Eylül Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulu'ndan alınmıştır (protokol numarası: 2584-GOA, karar no: 271, tarih: 24.03.2016).

Hasta Onayı: Bu retrospektif, tanımlayıcı çalışma tek bir merkezde yürütülmüştür.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.A.G.D., A.O., M.A.Ö., Dizayn: Ş.A.G.D., A.O., M.A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Ş.A.G.D., A.O., M.A.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ş.A.G.D., Literatür Arama: Ş.A.G.D., A.O., M.A.Ö., Yazan: Ş.A.G.D.

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. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia—a clinical overview. J Clin Med. 2021;10:2008.

2. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018;181:331-40.
3. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1836:245-54.
4. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology.* 2018;23:817-22.
5. Lee MH, Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med.* 1995;98:566-71.
6. Tofano RJ, Pescinni-Salzedas LM, Chagas EFB, Detregiachi CRP, Guiguer EL, Araujo AC, et al. Association of metabolic syndrome and hyperferritinemia in patients at cardiovascular risk. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3239-48.
7. Castiella A, Zapata E, Urreta I, Zubiaurre L, Alústiza JM, Otazua P, et al. Body mass index and alcohol consumption are directly related with liver steatosis. Results from a prospective study of patients referred for hyperferritinemia. *Ann Hepatol.* 2020;19:697.
8. Pinyopornpanish K, Tantiworawit A, Leerapun A, Soontornpun A, Thongsawat S. Secondary iron overload and the liver: a comprehensive review. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11:932-41.
9. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
10. Bennett JM; MDS Foundation's working group on transfusional iron overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2008;83:858-61.
11. Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem.* 2014;60:1419-28.
12. Porter JB, Cappellini MD, Kattamis A, Viprakasit V, Musallam KM, Zhu Z, et al. Iron overload across the spectrum of non-transfusion-dependent thalassaemias: role of erythropoiesis, splenectomy and transfusions. *Br J Haematol.* 2017;176:288-99.
13. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29:401-9.
14. McKinnon EJ, Rossi E, Beilby JP, Trinder D, Olynyk JK. Factors that affect serum levels of ferritin in Australian adults and implications for follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:101-8.
15. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol.* 2011;55:920-32.
16. Kontoghiorghes GJ. Iron load toxicity in medicine: from molecular and cellular aspects to clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12928.
17. Bruzzese A, Martino EA, Mendicino F, Lucia E, Olivito V, Bova C, et al. Iron chelation therapy. *Eur J Haematol.* 2023;110:490-7.



Psoriatik Artritli Hastalarda Sakatlık ve İlgili Faktörler; Tek Merkezli Bir Çalışma

Disability and Related Factors in Patients with Psoriatic Arthritis; A Single Center Study

Elif DURAK EDİBOĞLU¹, Selin GÜRLEYEN², Ayten ÖZKAN³, Kamil GÖNDEREN², Kübra YÜCEL², Ebru ÇİÇEK²,
Hasan KOCAAYAN³, Esra ERPEK³, Servet AKAR³, Dilek SOLMAZ³

¹Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Hatay, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Psoriatik artrit (PsA), hastaların günlük aktivitelerini kısıtlayabilen ve fiziksel işlevleri üzerinde olumsuz etkilere yol açabilen karmaşık bir kronik enflamatuvar durumdur. PsA hastalarının fiziksel yetenekleri çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Çalışmanın amacı, PsA'nın engellilik üzerindeki etkileri ve fiziksel işlev bozukluğuna katkıda bulunan faktörler hakkında daha kapsamlı bir anlayış kazanmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, kesitsel bir araştırma olup, tek bir üçüncü basamak merkezde PsA sınıflandırma kriterleri temelinde PsA tanısı almış hastalarla yürütülmüştür. Demografik, sosyal ve hastalıkla ilgili özellikler toplanmıştır. Engellilikle ilişkili olabilecek özellikleri değerlendirmek için hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analiz kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 214 PsA hastası (%67,3'ü kadın, ortalama yaş $\pm$ standart sapma 52,2 $\pm$ 12 yıl) dahil edildi. Hasta grubunun ortalama (çeyrekler arası aralık) sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksi (HAQ-DI) değeri HAQ medyan (çeyrekler arası aralık 25-75): 0,32 (0,00-1,10) idi ve hastaların %31,8'inde orta-yüksek düzeyde engellilik vardı. HAQ-DI skorları hastalık aktivitesi, fonksiyon ve yaşam kalitesi ölçümleriyle ilişkiliydi. Engellilik yaşayan hastalar ağırlıklı olarak kadındı ve ileri yaşıydı, ayrıca daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha düşük eğitim seviyesine sahiptiler. Ayrıca entezit, aksiyel tutulum, hassas eklem, tırnak tutulumu ve serum C-reaktif protein düzeyinin engellilikle ilişkili olduğu bulundu. Regresyon analizinde hassas eklem [olasılık oranı (OO): 1,07, %95 güven aralığı (GA): 0,02-1,12], tırnak tutulumu (OO: 2,09, %95 GA: 1,05-4,13; p=0,035), entezit (OO: 2,25, %95 GA: 1,13-4,48; p=0,021) ve PsA'lı hastalarda sakatlığın başlıca belirleyicileriydi.

Sonuç: HAQ-DI'ya göre PsA'lı hastaların üçte biri engelli idi. PsA sedef hastalığı dsüresinden bağımsız olarak yaşam kalitesi, fonksiyon ve aktivitelerle yakından ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Psöriatik artrit, fonksiyon, sakatlık

ABSTRACT

Aim: Psoriatic arthritis (PsA) is a complex chronic inflammatory condition that may limit daily activities, with detrimental effects on patients' physical function. For patients with PsA, physical ability may be influenced by various factors. The aim of the study is to gain a more comprehensive understanding of the effects of PsA on disability and the factors that contribute to impaired physical function.

Materials and Methods: The study was a cross-sectional survey conducted with patients diagnosed with PsA according to the classification criteria for PsA at a single tertiary center. Demographic, social, and disease-related characteristics were collected. Both univariate and multivariable analyses were used to evaluate characteristics that might be associated with disability.

Results: A total of 214 patients with PsA (67.3% of whom were female; mean age $\pm$ standard deviation, 52.2 $\pm$ 12 years) were included in the study. The median (interquartile range) health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) for the patient group was HAQ median (interquartile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Servet AKAR, İzmir Katip Çelebi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, İzmir, Türkiye

E-posta: elif_durak@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3734-1242

Geliş Tarihi/Received: 17.07.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.09.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Durak Ediboğlu E, Gürleyen S, Özkan A, Gönderen K, Şehitlioğlu K, Çiçek E, et al. Disability and related factors in patients with psoriatic arthritis; a single center study. Nam Kem Med J. 2025;13(4):372-377



range 25-75) 0.32 (0.00-1.10), and 31.8% of patients had moderate-to-high disability. HAQ-DI scores were correlated with disease activity, function, and quality of life measurements. Patients with disabilities were predominantly women, of advanced age, and had higher body mass index and lower education levels. In addition, enthesitis, axial involvement, tender joints, nail involvement, and serum C-reactive protein level were found to be associated with disability in univariate analysis. In regression analysis, tender joint count [odds ratio (OR): 1.07, 95% confidence interval (CI): 0.02-1.12], nail involvement (OR: 2.09, 95% CI: 1.05-4.13; $p=0.035$), and enthesitis (OR: 2.25, 95% CI: 1.13-4.48; $p=0.021$) were the main determinants of disability in patients with PsA.

Conclusion: Approximately one-third (31.8 %) of patients with PsA had disability according to HAQ-DI. PsA was intimately associated with disease involvements irrespective of duration of psoriasis.

Keywords: Psoriatic arthritis, function, disability

GİRİŞ

Psoriatik artrit (PsA), aksiyel tutulum, periferik artrit, entezit, daktilit ve deri psoriazis dahil olmak üzere çeşitli semptomlarla karakterize karmaşık bir kronik enflamatuvar hastalıktır¹. PsA tipik olarak 30-55 yaşları arasında ortaya çıkar ve genel popülasyonun yaklaşık %0,3-1'ini ve psoriazis hastalarının %5-30'unu etkiler². Yaşam kalitesi üzerindeki etkisi geniştir; ağrı, yorgunluk, üzüntü, anksiyete, azalmış fiziksel fonksiyon, azalmış sosyal katılım, engellilik ve istihdam kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir^{3,4}. Sonuçların değerlendirilmesi, hem klinik uygulamada hem de deneme ortamında hastalık aktivitesinin ve tedavi etkilerinin değerlendirilmesini sağlamak için önemlidir. Öte yandan, fiziksel fonksiyon ve engellilik, randomize kontrollü çalışmalarda, uzunlamasına gözlemsel çalışmalarda ve klinik uygulamada gösterildiği gibi hasta raporlu hastalık etkisinin temel metrikleridir⁵. Romatizmal hastalıklarda fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi için iyi valide edilmiş bir hasta kendi kendine raporlama anketi, sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksidir (HAQ-DI)⁶. Bununla birlikte, süreç zaman alıcıdır ve puanlama karmaşık olabilir. Puanlama yöntemi, ziyaretler arasında çeşitli aktivitelerin karşılaştırılmasına yol açabilir ve hasta fonksiyonunda iyileşme olmasına rağmen yardımların kullanımı nedeniyle puanlar yapay olarak yükselebilir⁷. Bu nedenle, HAQ-DI anket sonuçlarının hasta ve hastalıkla ilgili özelliklerle ilişkisini göstermek çok önemlidir. Mevcut çalışmada, amacımız PsA'lı hastalarda engelliliğin prevalansını, engellilik ile çeşitli hasta raporlu sonuçlar arasındaki korelasyonu ve engellilik, demografik değişkenler ve diğer hastalıkla ilgili özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar ve Veri Toplama

Tüm PsA'lı hastalar 18 yaş ve üzeriydi ve PsA için sınıflandırma kriterlerine (CASPAR) uygundu. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Romatoloji Kliniği PsA kohortundan hastalar, 15 Ağustos 2023'ten 16 Ekim 2024'e kadar çalışmaya dahil edildi⁸. Demografik özellikler, sigara öyküsü, eğitim seviyesi ve hastalıkla ilgili özellikler toplandı. Hastalığın aşağıdaki

bileşenleri değerlendirildi: hastalık aktivitesi psöriatik artrit hastalık aktivite indeksi (DAPSA)⁹, psöriatik artrit hastalık aktivite skoru (PASDAS)¹⁰, hassas eklem sayısı (TJC), şiş eklem sayısı ve leeds enthesitis index¹¹ ile; fonksiyonel durum bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI)¹² ile; hastalıkla ilgili yaşam kalitesi kısa form-36 (SF-36) anketi¹³ ve dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DLQI)¹⁴ ile; ve psoriazis şiddeti vücut yüzey alanı ile engelliliği değerlendirmek için HAQ-DI kullanıldı¹⁵. HAQ-DI, giyinme ve bakım, hijyen, kalkma, ulaşma, yeme, kavrama, yürüme ve dış aktiviteler olmak üzere sekiz kategoriye ayrılmış 20 soru içerir. Her madde, "zorluk yok"tan "yapamıyorum"a kadar dört yanıt olasılığına sahiptir ve 0'dan 3'e kadar puanlara karşılık gelir. Düşük HAQ-DI puanları daha iyi fonksiyonu gösterir. Araştırmamızda, orta-yüksek engelliliği 1 veya daha yüksek bir puan olarak tanımladık. Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 0411, tarih: 11.09.2023). Araştırma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımını incelemek için hem analitik (Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk) hem de görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) teknikler kullanıldı. Değerler, kategorik değişkenler için yüzdeler olarak ve sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma (SD) veya medyan ve çeyrekler arası aralık olarak gösterildi. Normal dağılımlı değişkenler gruplar arasında Student's t-testi kullanılarak karşılaştırılırken, normal dağılımlı olmayan değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Engellilikle ilişkili faktörler, ikili lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Demografik ve/veya hastalıkla ilgili değişkenler, başlangıçta univariabl analizde $p<0,05$ anlamlılık seviyesi temel alınarak ve mevcut literatür tarafından desteklenen klinik önemlilikle seçildi. Bu değişkenler daha sonra nihai kovaryat kümesini belirlemek için geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak multivariabl modele girildi. Seçim kriterlerini net bir şekilde tanımladık ve nihai modelde yer alan değişkenlerin tam listesini sağladık. HAQ-DI ile BASFI puanları, DAPSA, PASDAS, DLQI, SF-36 PCS ve SF-36 zihinsel bileşen özeti

(MCS) puanları arasındaki korelasyonlar, korelasyon analizi kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin çoğunluğunun normal dağılıma uymaması nedeniyle Spearman's rank korelasyon analizi gerçekleştirildi. Tüm istatistiksel testler iki taraflıydı ve p-değerleri 0,05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılım paketinin 18.0 sürümü (IBM®, Armonk, NY, USA) kullanıldı.

BULGULAR

Fiziksel ve Hastalıkla İlgili Özellikler

Toplam 214 PsA'lı hasta dahil edildi. Ortalama yaş (SD) 52,2 yılı ve 144 (%67,3) hasta kadındı. Hastaların %37,3'ü hiç sigara içmemişti ve hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) (SD) 28,6 (5,2) idi. Ortalama psoriasis hastalık süresi (SD) 16,1 (12,3) yıl ve PsA hastalık süresi (SD) 7,4 (6,9) yılı. Aksiyel tutulum hastaların %52'sinde gözlemlendi, poliartiküler, oligoartiküler ve monoartiküler fenotipler sırasıyla %48, %20 ve %10 idi. Entezit hastaların

%39'unda tespit edildi, hastaların %41'i ve %26'sı sırasıyla tırnak tutulumu ve daktilit sergiledi. Ortalama (SD) HAQ-DI 0,32 (1,1) idi.

Engellilik ve İlişkili Faktörler

Altmış sekiz (%31,8) hasta [ortalama yaş (SD) 54,4 (11,7) yıl ve hastaların %77,9'u kadın] orta-yüksek engelliliğe sahipti. Engelli ve engelsiz hastaların temel demografik ve hastalıkla ilgili özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hastaların %30'u hiç sigara içmemişti ve hastaların ortalama VKİ (SD) 29,7 (5,5) idi. Ortalama psoriasis hastalık süresi (SD) 16,5 (13,1) yıl ve PsA hastalık süresi (SD) 7,6 (7,0) yılı. Aksiyel tutulum hastaların %84'ünde gözlemlendi, poliartiküler, oligoartiküler ve monoartiküler fenotipler sırasıyla %68, %28 ve %4 idi. Entezit hastaların %68'inde tespit edildi, hastaların %56'sı ve %29'u sırasıyla tırnak tutulumu ve daktilit sergiledi. Engelli hastalar ağırlıklı olarak kadın, daha yaşlı, daha yüksek VKİ'ye sahip ve daha düşük eğitim düzeylerine sahipti. Ayrıca, entezit, aksiyel tutulum, hassas eklemler, tırnak tutulumu, serum C-reaktif protein (CRP) seviyesi, BASFI puanı, DLQI puanı, DAPSA puanı

Tablo 1. Engelliliği olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	HAQ <1 (n=146)	HAQ ≥1 (n=68)	p
Yaş, ortalama (SS)	50,9 (11,9)	54,4 (11,7)	0,020
Cinsiyet, kadın, n (%)	91 (62,3)	53 (77,9)	0,023
PsA hastalık süresi, ortalama (SS)	7,2 (6,9)	7,6 (7,0)	>0,05
Pso hastalık süresi, ortalama (SS)	15,8 (11,8)	16,5 (13,1)	>0,05
Sigara öyküsü, evet, n (%)	86 (59,3)	47 (70,1)	>0,05
Eğitim süresi, ortalama (SS)	9,5 (4,1)	7,5 (3,8)	0,001
VKİ >30, evet, n (%)	102 (69,9)	58 (85,3)	0,016
Periferik artrit, n (%)	114 (78,1)	57 (83,8)	>0,05
Entezit, n (%)	51 (34,9)	46 (67,6)	<0,001
Daktilit, n (%)	40 (27,4)	20 (29,4)	>0,05
Aksiyel tutulum, n (%)	90 (61,6)	57 (83,8)	0,001
Tırnak tutulumu, n (%)	57 (39,6)	38 (55,9)	0,026
Metotreksat kullanımı, n (%)	89 (61,4)	41 (60,3)	>0,05
Biyolojik tedavi kullanımı, n (%)	30 (20,5)	22 (32,4)	>0,05
DAPSA, ortalama (SS)	14,3 (12,3)	27,0 (17,9)	<0,001
PASDAS, ortalama (SS)	2,7 (1,2)	4,5 (0,9)	<0,001
TJC, ortalama (SS)	3,3 (6,6)	10 (12,8)	<0,001
SJC, ortalama (SS)	0,4 (1,2)	0,5 (1,2)	>0,05
LEI, ortalama (SS)	0,6 (1,3)	1,8 (2,1)	<0,001
BASFI, ortalama (SS)	1,2 (1,3)	4,8 (2,3)	<0,001
BSA, ortalama (SS)	1,1 (1,9)	1,3 (1,9)	>0,05
CRP, mg/dL, ortalama (SS)	6,3 (10,5)	8,2 (9,4)	0,028
DLQI, ortalama (SS)	1,6 (2,6)	3,5 (4,6)	0,012
SF-36 MCS, ortalama (SS)	63,3 (10,5)	57,5 (11,1)	<0,001
SF-36 PCS, ortalama (SS)	57,6 (12,3)	40,9 (9,1)	<0,001

PsA: Psöriyatik artrit, Pso: Psöriyazis, VKİ: Vücut kitle indeksi, DAPSA: Psöriyatik artrit hastalık aktivite indeksi, PASDAS: Psöriyatik artrit hastalık aktivite skoru, TJC: Hassas eklemler sayısı, SJC: Şiş eklemler sayısı, LEI: Leeds entezit indeksi, BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi, BSA: Vücut yüzey alanı, CRP: C-reaktif protein, DLQI: Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi, SF-36: Kısa form-36, MCS: Zihinsel bileşen özeti, PCS: Fiziksel bileşen özeti, HAQ: Sağlık değerlendirme anketi, SS: Standart sapma

ve PASDAS engellilikle ilişkili bulundu (Tablo 1). Hastalık aktivitesi (PASDAS ve DAPSA), fonksiyon (BASFI ve SF-36 PCS) ve yaşam kalitesi (DLQI ve SF-36 MCS) ölçümleri HAQ-DI ile korele bulundu (Tablo 2). Engellilikle ilişkili bağımsız faktörleri ve kovaryatları değerlendirmek için multivariyabl bir model kurduk ve hassas TJC [olasılık oranı (OO): 1,07, %95 güven aralığı (GA): 1,02-1,12; p=0,003], tırnak tutulumunun (OO: 2,09, %95 GA: 1,05-4,13; p=0,035) ve entezitin (OO: 2,25, %95 GA: 1,13-4,48; p=0,021) PsA'lı hastalarda engelliliğin ana belirleyicileri olduğunu gösterdik (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışma, PsA'lı hastalarda engellilik yükünün bilgilendirici bir özetini sunmakta, bozulmuş fiziksel fonksiyona katkıda bulunan demografik ve hastalıkla ilgili faktörleri vurgulamaktadır. HAQ-DI ile değerlendirildiği üzere, sonuçlarımız PsA'lı hastaların neredeyse üçte birinin orta-yüksek seviyelerde engellilik yaşadığını göstermektedir. Önceki araştırmalara uygun olarak, bulgularımız yüksek HAQ-DI puanları sergileyen hastaların ağırlıklı olarak kadın, daha yaşlı, daha yüksek VKİ'ye sahip ve daha düşük eğitim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 2. PsA hastalarında HAQ-DI ile diğer hasta tarafından bildirilen sonuçların korelasyonu

	r	p
DAPSA	0,53	<0,001
PASDAS	0,66	<0,001
BASFI	0,74	<0,001
DLQI	0,16	0,02
SF-36 MCS	-0,61	<0,001
SF-36 PCS	-0,29	<0,001

DAPSA: Psöriyatik artrit hastalık aktivite indeksi, PASDAS: Psöriyatik artrit hastalık aktivite skoru, BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi, DLQI: Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi, SF-36: Kısa form-36; MCS: Zihinsel bileşen özeti, PCS: Fiziksel bileşen özeti, HAQ-DI: Sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksi

Tablo 3. Engelliliğin çok değişkenli analizi

	CI (95%)	p
Yaş	1,03 (0,99-1,06)	0,13
Cinsiyet	0,73 (0,34-1,59)	0,43
Eğitim süresi	0,93 (0,85-1,02)	0,10
VKİ >30	2,33 (1,06-5,41)	0,50
Entezit	2,25 (1,13-4,48)	0,02
Aksiyeal tutulum	1,67 (0,84-3,31)	0,14
Tırnak tutulumu	2,09 (1,05-4,13)	0,035
TJC	1,07 (0,02-1,12)	0,003
CRP, mg/dL	1,01 (0,98-1,04)	0,37

VKİ: Vücut kitle indeksi, TJC: Hassas eklem sayısı, CRP: C-reaktif protein, GA: Güven aralığı

Bu demografik özellikler, birden fazla kronik romatolojik durumda bağımsız risk faktörleri olarak tanınmıştır. Bir Türk çok merkezli çalışma, obezite ile daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha kötü fonksiyonel sonuçlar arasında önemli bir korelasyon bulmuştur¹⁶. Benzer şekilde, ileri yaş ve daha düşük eğitim seviyeleri, azalmış öz-yeterlilik, azalmış sağlık okuryazarlığı ve zamanında bakıma kısıtlı erişimle bağlantılıdır ve potansiyel olarak engelliliği kötüleştirir. Entezit, aksiyeal tutulum, hassas eklemler, tırnak tutulumu ve yükselmiş CRP seviyeleri gibi çeşitli klinik manifestasyonlar, daha kötü fiziksel fonksiyonla önemli ölçüde ilişkili bulundu. Özellikle entezit ve aksiyeal hastalık, yönetilmesi daha zor olan ve daha yüksek hastalık şiddeti derecesiyle ilişkili olanlardır. Yakın tarihli bir çalışma, aksiyeal hastalık ve entezitli hastaların daha yüksek hastalık aktivitesi ve HAQ puanları sergilediğini belirtmiştir¹⁷. Sıklıkla göz ardı edilse de, tırnak tutulumu daha kapsamlı bir hastalığın görünür bir göstergesi olarak işlev görebilir ve distal interfalangeal eklem artrit ile ilişkilendirilmiştir¹⁸. Fonksiyonel durumun, hastalık süresi yerine mevcut hastalık aktivitesiyle daha güçlü korele olduğunu bulduk. Bu, önceki araştırmalarla uyumludur ve hastalık aktivitesinin fonksiyonel puanlar üzerindeki etkisinin hastalık süresi ilerledikçe azaldığını göstermektedir. Ayrıca, klinik zararın hastalık ilerledikçe arttığına dair önemli kanıt eksikliği vardır¹⁹. Bu sonuç, enflamasyonu kontrol etmek ve geri dönüşü olmayan hasarı önlemek için erken ve agresif müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, çalışma yaşam kalitesi ile fonksiyonel kapasite arasında yakın bir bağlantı gösterdi. Daha yüksek HAQ-DI puanları rapor eden hastalar, aynı zamanda daha düşük genel yaşam kalitesi rapor etti; bu, önceki araştırmalarla tutarlıdır ve PsA'nın eklemlerle ilgili semptomların ötesinde kapsamlı etkisini göstermektedir. PsA, uyku, ruh hali, iş verimliliği ve sosyal katılımı bozarak algılanan engelliliği ve hastalık yükünü kötüleştirir^{20,21}. Bu bulgular, kapsamlı ve bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımının önemini göstermektedir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, tek merkezli ve kesitsel tasarım, bulguların daha geniş popülasyonlara genelleştirilmesini önemli ölçüde sınırlar. Ayrıca, verilerin kesitsel doğası nedeniyle, incelenen değişkenler arasında nedensel ilişkiler kurulması mümkün değildir. Sonuçları yorumlarken bu tasarım sınırlılıklarını dikkate almak zorunludur ve bu bulguları doğrulamak ve genişletmek için çok merkezli ve uzunlamasına tasarımı gelecek çalışmalar gereklidir. Bu çalışmanın bir diğer önemli sınırlılığı, sağlıklı kontrol grubu veya hastalık kontrol grubunun olmamasıdır. Karşılaştırma gruplarının olmaması durumunda, gözlemlenen bağlantıların PsA'lı hastalara özgü olup olmadığını belirlemek zordur.

Bu, hastalık spesifik sonuçlar çıkarma yeteneğini sınırlar ve bulguların yorumlanabilirliğini ve klinik önemini etkileyebilir. Bu bağlantıların özgüllüğünü ve önemini netleştirmek için uygun kontrol gruplarını içeren gelecek araştırmalar esastır. Son olarak, HAQ-DI iyi bilinen ve genel olarak kabul edilmiş bir araçtır, ancak PsA'da önemli olan yorgunluk, ruh sağlığı ve iş engelliliği gibi tüm engellilik alanlarını ölçemeyebilir. Çalışmanın ana güçlü yönleri, hasta grupları ve örneklem büyüklüğü ile konvansiyonel ve biyolojik DMARD'larla tedavi edilenlerdeydi. Ayrıca, çeşitli sonuç ölçütleri ile hastanın engelliliği arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Öte yandan, çalışmanın olumlu özellikleri de vardır. Bu çalışma, mevcut literatürde yeterince temsil edilmeyen bir popülasyon olan Türk kohortunda PsA ile ilişkili fonksiyonel bozulmaya yeni bakış açıları sunmaktadır. Diğer ülkelerde benzer çalışmalar yapılmış olsa da, kültür, genetik, yaşam tarzı ve sağlık hizmetlerine erişimdeki farklılıklar hastalık ifadesini ve engellilik sonuçlarını etkileyebilir. Sonuç olarak, bu araştırma, yalnızca klinik özellikleri değil, aynı zamanda VKİ ve eğitim seviyesi gibi sosyodemografik değişkenleri Türk bağlamında değerlendirerek kritik bir eksikliği gidermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız PsA'nın fiziksel fonksiyon üzerindeki önemini vurgulamakta ve engelliliğin kritik demografik ve klinik belirleyicilerini tanımlamaktadır. Klinisyenler, yüksek riskli hastaların erken tanımlanmasına dikkat etmeli ve durumun hem fiziksel hem de psikososyal boyutlarını kapsayan multidisipliner bir tedavi stratejisi uygulamalıdır. Gelecek araştırmalar, bozulmanın uzunlamasına değerlendirmelerine ve kapsamlı hasta raporlu sonuç ölçütlerinin oluşturulmasına öncelik vermelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 0411, tarih: 11.09.2023). Araştırma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi.

Hasta Onayı: Bu çalışma tek merkezli ve kesitsel tasarımdadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D.E., Dizayn: E.D.E., Veri Toplama veya İşleme: S.G., K.Y., E.Ç., H.K., E.E., Analiz veya Yorumlama: S.A., D.S., Literatür Arama: A.Ö., K.G., Yazan: E.D.E.

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

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

KAYNAKLAR

1. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:59.
2. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:163-8.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70.
4. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:673-80.
5. Leung YY, Orbai AM, Ogdie A, Hojgaard P, Holland R, Goel N, et al. Appraisal of candidate instruments for assessment of the physical function domain in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48:58-66.
6. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137-45.
7. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2220-30.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
9. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1441-7.
10. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:986-91.
11. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:686-91.
12. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol*. 1994;21:2281-5.
13. Kiltz U, Kiefer D, Boonen A. (Health-related) quality of life as an outcome in studies of axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46:379-93.
14. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
15. Bruce B, Fries JF. The stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20.
16. Gok K, Nas K, Tekeoglu I, Sunar I, Keskin Y, Kilic E, et al. Impact of obesity on quality of life, psychological status, and disease activity in psoriatic arthritis: a multicenter study. *Rheumatol Int*. 2022;42:659-68.
17. Sunar I, Ataman S, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multi-center study. *Rheumatol Int*. 2020;40:283-94.
18. Chandran V, Gladman DD, Cook RJ. Psoriatic nail dystrophy is associated with erosive disease in the distal interphalangeal joints in psoriatic arthritis: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2019;38:327-33.
19. Gladman DD, Chandran V, Husted J. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2726-34.

20. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:351-60.
21. Haugeberg G, Hoff M, Kavanaugh A, Michelsen B. Psoriatic arthritis: exploring the occurrence of sleep disturbances, fatigue, and depression and their correlates. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:198.



UV ile İndüklenen Fotokeratitis Üzerine miR-330-3p Uygulamasının Rolü: Pilot Çalışma

The Role of miR-330-3p in UV-induced Photokeratitis: A Pilot Experimental Study

✉ Hüseyin Avni EROĞLU¹, ✉ Başak YAVUZ², ✉ Cemre AYDEĞER¹, ✉ Hakika ERDOĞAN³, ✉ Damla AYKORA¹

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

²İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ultraviyole (UV) radyasyon ile indüklenen oküler hastalıklar büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar miRNA-tabanlı tedavilerin önemini artırmaktadır. miRNA'lardan biri olan miR-330-3p anti-karsinojenik, anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri mevcuttur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı UV radyasyonu sonucundaki fotokeratitise karşı miR-330-3p'nin etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 18 adet erkek Wistar Albino rat kontrol, UV ve UV+göz damlası olmak üzere üç farklı gruba ayrılmıştır. Otuz gün süresince günde 2 saat kronik UV radyasyonuna maruz bırakılmıştır. Bunu takiben 7 gün süresince UV+göz damlası grubuna 1 µL miR-330-3p içeren göz damlası uygulaması yapılmıştır. Son uygulamadan 24 saat sonra hayvanlar sakrifiye edilerek histopatolojik incelemeler için uygun koşullarda saklanmıştır.

Bulgular: Yapılan mikroskopik incelemeler sonucunda enflamasyon, neovaskülarizasyon, epitel proliferasyonu ve kolajen yoğunluğu parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmedi. Bununla birlikte istatistiksel olarak farklılık olmamasında rağmen kolajen yoğunluğunun UV grubunda Kontrol grubuna göre yükseldiği ve göz damlası uygulamasının bunu düzenlediği görüldü. Ödem parametresi UV grubunda hem kontrol hem de UV+göz damlası grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya koyuldu (her iki p-değeri p<0,001).

Sonuç: Çalışmamızda miR-330-3p'nin fotokeratit üzerine etkileri ortaya koyulmuştur. miR-330-3p, fotokeratitten kaynaklanan umut verici bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ultraviyole ışınlar, göz hastalıkları, miRNA, oftalmik solüsyon, göz damlası

ABSTRACT

Aim: Ultraviolet (UV) radiation-induced ocular diseases pose a growing challenge to public health. In recent years, miRNA-based therapeutics have gained attention in the treatment of ocular diseases. miR-330-3p has anticarcinogenic, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. This study aimed to investigate the effects of miR-330-3p against photokeratitis following UV radiation.

Materials and Methods: Eighteen Wistar albino male rats were randomly divided into three groups (n=6): Control, UV, and UV+eye drop. Chronic exposure to UV radiation was conducted for 30 days, 2 hours a day. One µL of miR-330-3p-based eye drops was applied to the UV+eye drop group once daily for 7 days. Following the treatments, eye tissues were harvested and evaluated microscopically.

Results: There was no statistically significant difference between groups in inflammation, neovascularization, epithelial proliferation, and collagen density parameters. However, the edema levels in the UV group increased compared to the control and UV+eye drop groups (all p<0.001). The collagen density, however, increased in the UV group and decreased in the UV+eye drop group, but the results did not indicate a significant difference (p>0.05).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Avni EROĞLU, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

E-posta: haeroglu@comu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1040-3255

Geliş Tarihi/Received: 16.06.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.09.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Eroğlu HA, Yavuz B, Aydeğer C, Erdoğan H, Aykora D. The role of miR-330-3p in UV-induced photokeratitis: a pilot experimental study. Nam Kem Med J. 2025;13(4):378-383



Conclusion: miR-330-3p presents a promising treatment option for corneal damage arising from photokeratitis. Our study is the first to explore the alleviating effects of miR-330-3p in photokeratitis, yielding encouraging results.

Keywords: Ultraviolet rays, eye diseases, miRNA, ophthalmic solutions, eye drops

GİRİŞ

Ultraviyole (UV) radyasyonun insan vücudu üzerinde hem faydalı hem de zararlı etkileri dahil olmak üzere birçok etkisi vardır. Gözler, özellikle anterior bölgeler, UV radyasyonundan en çok etkilenen ve vücudun en UV-duyarlı kısmı olanlardır¹. Çoklu koruma yöntemleri nedeniyle, kornea, retina ve epitelyal kompartmanlar makro ve mikro hasara maruz kalır. Korneal veya retinal hasarı hafifletmek için çeşitli farmakolojik yönler eksik olup, daha fazla çalışma hala esastır². Artan kanıtlar, UV maruziyetinin korneal hasar ve görsel bozukluk riskini gösterdiği üzere, ortaya çıkan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Oküler UV maruziyeti, görme kaybı da dahil olmak üzere çeşitli zararlı etkilere neden olabilir. Korneal dokuların UV ışığının neredeyse %80'ini doğrudan emdiği bildirilmiştir. Yaşla ilgili farklılıklara bağlı olarak, hayatın geç evrelerinde emilim seviyeleri artar ve kornea ve oküler katmanlar üzerinde zararlı etkilere sahip olur. İnsanlar uzun süreli UV maruziyetinin farkında olmalı ve koruyucu araçlar kullanmalıdır. UV radyasyonunun indüklediği patofizyolojik kaskad, fotokeratit, oksidatif stres, ödem ve epitelyal hücrelerin apoptozunu içerir³. Oküler sıvı ve katmanlar, kornea ve çevre oküler dokuları koruyabilecek birden fazla antioksidan madde içerir. Yüksek UV radyasyon maruziyeti, korneal sıvı seviyesinin artışı ve foto emilim yoluyla oküler dokular ve sıvı üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Fotokeratit, ağrılı bir durumdur ve çoğunlukla uzun süreli UV maruziyetini takiben korneal hasara atfedilir. Korneanın yüzeyel katmanlarında epitelyal hücrelerin kaybı, ödem ve görme bozukluğunu tetikler⁴. Ödem başlangıçta UV maruziyetinden adaptasyon ve korunma olarak tanımlanır; ancak, maruziyet seviyesi korneal hasarın ana belirleyicisidir⁵. Farmakolojik dışı tedavi seçenekleri çoğunlukla buz uygulaması veya karanlık bir yerde dinlenmeyi içerir. Ancak, ciddi olgularda, UV maruziyetinin indüklediği korneal hasara karşı ödem ve enflamatuvar yanıtı azaltmak için farmakolojik tedaviler esansiyel olabilir. Son üç on yılda, gen bazlı tedaviler çoğu patolojik durumda dikkat çekmiştir. MikroRNA'lar küçük non-kodlayıcı RNA'lardır ve doku-spesifik RNA transkripsiyonunu düzenler, bu da çoğunlukla ifade edilen proteinlerin degradasyonuna bağlıdır^{6,7}. miRNA'lar, hücre döngüsü, enflamasyon ve apoptoz gibi çeşitli hücrel yanıtlara karışmıştır. İnsan vücudunda iki binden fazla miRNA'nın ifade edildiği bildirilmiştir ve bunların çoğu henüz fonksiyonallikleri hakkında tanımlanmamıştır. miRNA fonksiyonlarının aydınlatılması, birden fazla bozukluk için umut verici adjuvan tedaviler sağlama potansiyeline sahiptir. Son çalışmalar, korneal hasarın önlenmesi için kritik öneme sahip miRNA'lar olduğunu beyan etmiştir⁸⁻¹⁰. Bu öneriler

çoğunlukla deneysel diyabet çalışmalarından kaynaklanmış ve belirgin hale gelmiştir. miR-330-3p, çoğunlukla anti-aging, anti-apoptotik ve anti-karsinojenik etkilerle ilişkili bir miRNA kümesidir. miR-330-3p, romatoid artrit, osteosarkom ve melanom dahil çeşitli çalışmalarda çeşitli tiplerde kullanılmış olup, umut verici hafifletici etkilere sahiptir¹¹⁻¹³. Bu nedenle, bu çalışmada, miRNA bazlı göz damlalarının (miR-330-3p) UV maruziyetinin indüklediği korneal hasar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

miR-330-3p Bazlı Göz Damlasının Hazırlanması

Göz damlasının hazırlanması için, miR-330-3p mimik (Med Chem Express Cat No: HY-R03031, Lot no: 326920) satın alındı ve lipofectamine 2000TM ile kapsüllendi. Kapsülleme için, lipofectamine ve miR-330-3p, üreticinin protokolüne göre on beş dakika inkübe edildi. Göz damlaları, UV+miR-330-3p grubuna bilateral olarak 30 günlük UV radyasyonundan sonra 7 gün boyunca günde bir kez 1 µL uygulandı^{14,15}.

Hayvanlar

Mevcut çalışma, Çanakkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden satın alınan on sekiz Wistar albino erkek sıçan (7-8 aylık; G*Power: n ≥18) içermektedir, Çanakkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi'nden etik onay alınmıştır (karar numarası: 2024/04-02, tarih: 18.04.2024). Sıçanlar, standart nem ve sıcaklıkta ((%45-%50 nem ve 22±2 °C) bireysel olarak barındırıldı, 12 saatlik karanlık/ışık döngüsü ile ve standart pelet ve su ad libitum ile beslendi.

Deneysel Gruplar ve Prosedür

Satın alınan sıçanlar, rastgele üç gruba (n=6) ayrıldı: kontrol, UV ve UV+göz damlası. Kontrol grubu UV radyasyonuna maruz bırakılmadı ve herhangi bir tedavi almadı. UV ve UV+göz damlası grupları, 30 gün boyunca günlük 2 saat UV radyasyonuna UV-A 12.5 J/cm² ve UV-B 0.22 J/cm² dozunda maruz bırakıldı^{16,17}. Otuz günün sonunda, UV+göz damlası grubu miR-330-3p bazlı göz damlası ile yönetildi. UV grubu tedavi almadı.

Doku Hasadı

Yedi günlük tedavinin sonunda, tüm sıçanlar genel anestezi (ketamin-ksilazin) altına alındı ve sakrifiye edildi. Servikal dislokasyon ile ötenazi sonrasında, tüm göz dokusu ve optik

sinirler hemen hasat edildi ve histopatolojik analiz için %10 formaldehitte saklandı. Histopatolojik analiz göz örnekleri, histopatolojik değerlendirme için hematoxilen-eozin (H-E) ve masson trikromu (M-T) boyama analizi için kullanıldı. İlk olarak, tüm örnekler sabitlendi ve boyama değerlendirmeleri için işlendi. Tüm dokular parafine gömüldükten sonra, 4-µm kesitler kesildi ve H-E ve M-T ile boyandı¹⁸⁻²⁰. H-E boyalı kesitler, ödem, enflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitelyal proliferasyonu değerlendirmek için kullanıldı; ve M-T boyalı kesitler, kollajen yoğunluğu ve yapısını değerlendirmek için kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS programı sürüm 27.0 (SPSS, sürüm 27, IBM of Armonk, New York, U.S.) ile analiz edildi. Farklılıkları belirlemek için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Post-hoc belirlemeler, grupları karşılaştırmak için Tukey HSD testi ile gerçekleştirildi. Veriler, ortalamalar ve standart hatalar olarak sunuldu. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

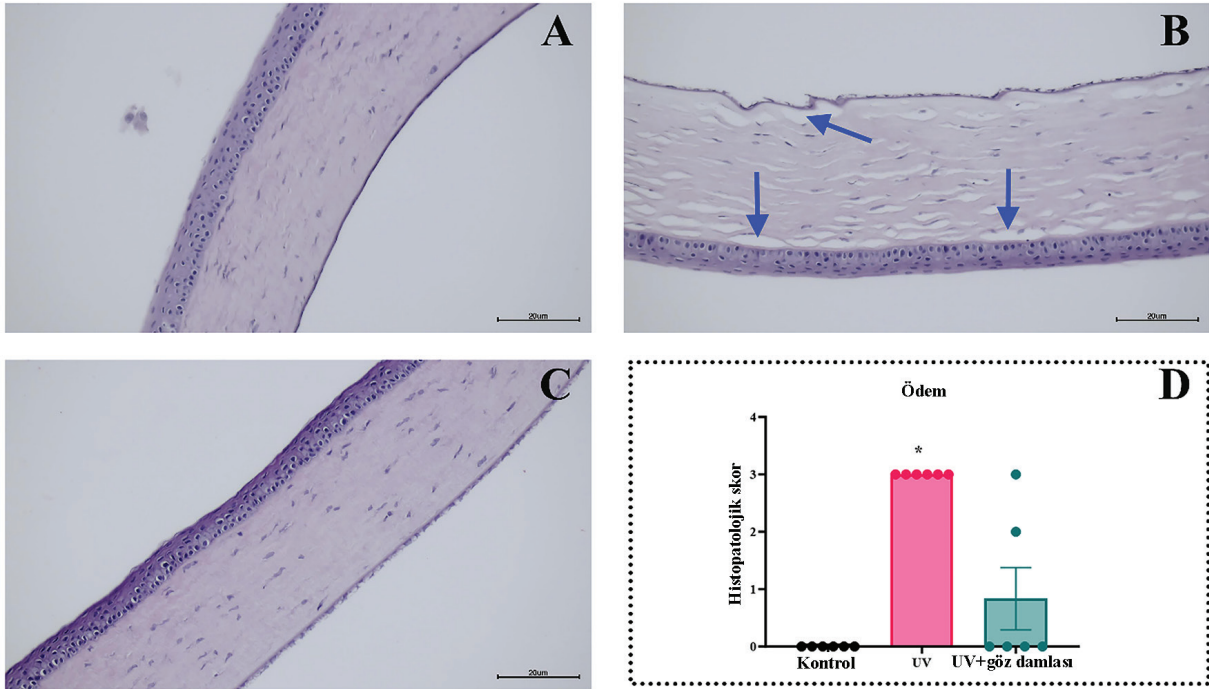
BULGULAR

Histopatolojik analiz, H-E sonuçlarına göre enflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitelyal proliferasyonda ve M-T sonuçlarına göre kollajen yoğunluğunda önemli değişiklikler olmadığını gösterdi. Ancak, UV grubundaki ödem seviyeleri,

Şekil 1'de gösterildiği üzere Kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttı ($0,00 \pm 0,00$; $p < 0,001$). Ayrıca, Şekil 2'de gösterildiği üzere Kontrol grubu ve UV+göz damlası grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($0,83 \pm 0,54$; $p = 0,178$). Ayrıca, UV+göz damlası grubunda, ödem seviyeleri UV grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldı ($p < 0,001$). Ancak, kollajen yoğunluğu UV grubunda arttı ($0,50 \pm 0,22$) ve UV+göz damlası grubunda azaldı ($0,16 \pm 0,16$), ancak sonuçlar anlamlı bir fark göstermedi ($p > 0,05$; Şekil 2).

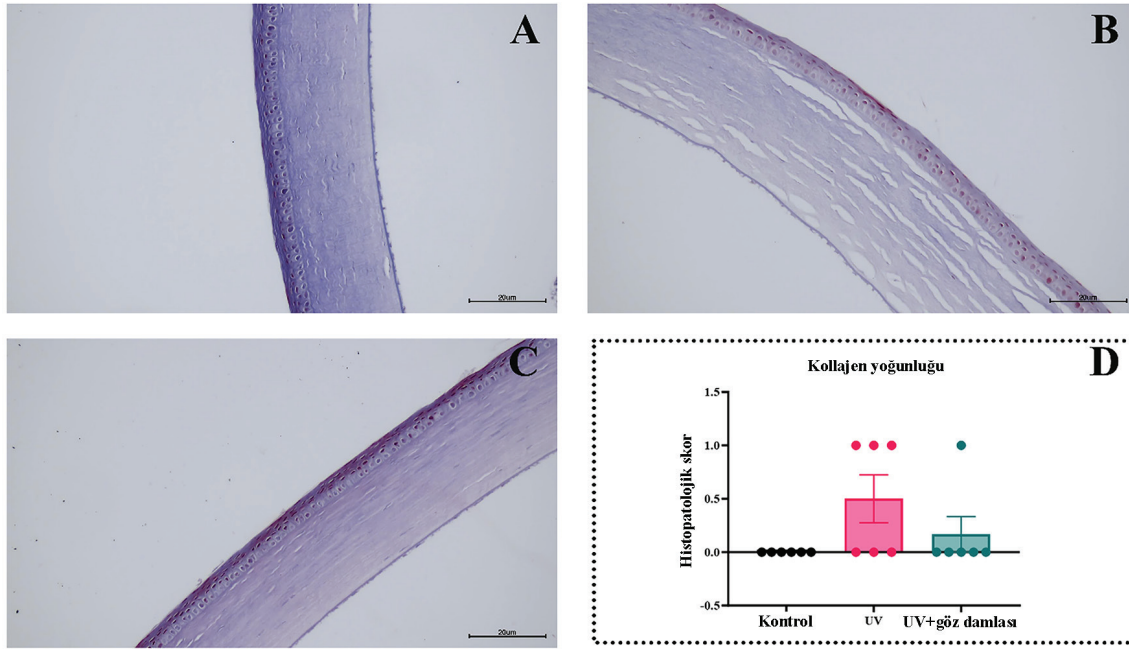
TARTIŞMA

Mevcut çalışma, esas olarak kronik UV radyasyon maruziyetinde bir miRNA bazlı göz damlasının etkilerini değerlendirmeyi amaçladı. Sonuçlarımız, literatürle uyumlu olarak, UV maruziyetinin UV maruziyet grubunda ödem seviyelerini Kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artırdığını gösterdi. miR-330-3p bazlı göz damlası, ödem seviyelerini UV grubuna kıyasla önemli ölçüde azalttı. Ancak, enflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitelyal proliferasyon önemli bir değişiklik göstermedi. Ayrıca, kollajen yoğunluğu UV+göz damlası grubunda azaldı, ancak sonuçlar anlamlı değildi. UV ışığı, göz doku katmanlarına nüfuz ederek göz kanseri, enflamasyon ve görsel bozukluk riskini artırır²¹. Genel göz dokuları, günlük hayatta düşük UV radyasyon maruziyetine bir adaptasyonu temsil eder. Ancak, koruma olmadan uzun süreli maruziyet, görsel bozukluklar,



Şekil 1. (A) Kontrol, (B) UV, (C) UV+göz damlası grubunun H-E boyalı kesitleri ve (D) Tüm gruplarda ödem için histopatolojik skorlar (* $p < 0,05$ kontrol ve UV+göz damlası gruplarına kıyasla)

H-E: Hematoxilen-eozin, UV: Ultraviyole



Şekil 2. (A) Kontrol, (B) UV, (C) UV+göz damlası grubunun M-T boyalı kesitleri ve (D) Tüm gruplarda kollajen yoğunluğu için histopatolojik skorlar

UV: Ultraviyole, M-T: Masson trikromu

ağrı veya kaşıntılı gözleri tetikleyebilir²². Fotokeratit, gözlere uzun süreli UV maruziyetinin önemli zararlı sonuçlarından biridir. Korneal epitelyal hasar, görüşü değiştirebilecek ve bulutlar ve pusla sonuçlanabilecek bir ödem içerir²³. Bir çalışmada, sıçanların gözleri 5 ardışık gün boyunca günlük 6,5 J/cm² UV dozuna lokal olarak maruz bırakıldı. Histopatolojik sonuçlar, interstisyel ödemde önemli bir artış ve kollajen yapısında bozulma olduğunu gösterdi²⁴. Karşılaştırmalı bir çalışma, 0,08 ve 0,225 J/cm² UV radyasyonunun akut etkilerini göz dokusu üzerinde değerlendirmek için kuruldu. 0,08 J/cm² UV maruziyetinin hafif ödem ve sinir hasarı sergilediği, oysa 0,225 J/cm²'nin epitelyal sinirleri yok ettiği iddia edildi²⁵. Çalışmamızda, 30 gün boyunca günlük 2 saatlik UV-A 12,5 J/cm² ve UV-B 0,22 J/cm² maruziyeti epitelyal ödem seviyelerini önemli ölçüde artırdı. Lokal veya akut maruziyeti dikkate alarak, günlük UV radyasyon maruziyetinin epitelyal bozuklukları da tetikleyebileceği önerilir. Nükleik asit bazlı terapötikler, kanser, nörodejeneratif bozukluklar, enflamatuvar durumlar ve apoptozla ilgili hastalıklar dahil çeşitli bozukluklar için kullanıldığında umut verici sonuçlar sağlar¹⁹. Şu anda, nükleik asit bazlı terapötiklerin faz II çalışmalarını tamamladığı geniş bir bozukluk yelpazesi vardır²⁰. İlk miRNA'nın 1993'te keşfinden beri, miRNA bazlı uygulamalar, transkripsiyon faktörleri üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle son on yılda dikkat çekmiştir²⁰. Çoğu oküler hastalığa ek olarak, fotokeratit miRNA bazlı terapötikler için bir hedef haline

gelmiştir. Önceki bir çalışmada, anti-miR-328'in etkileri ve tolere edilebilirliği değerlendirildi ve sonuçlar umut verici olup, faz II ve faz III denemeleri için uygunluğunu gösterdi²¹. UV maruziyetli fotokeratitte miR-127-5p'nin etkileri, *in vitro* bir çalışmada anti-apoptotik ve antioksidan etkiler gösterdi²². Akut UV maruziyet göz hasarı üzerine bir hayvan çalışmasında, miR-129-5p göz damlaları korneal epitelyal hasarı azalttı ve fotokeratit indüklediği görsel kaybı azalttı²³. miR-330-3p, esas olarak anti-karsinojenik bir miRNA olarak tanımlanmış olup, anti-enflamatuvar, anti-apoptotik ve antioksidan etkiler sergiler²⁴. Bugüne kadar, miR-330-3p'nin oküler hastalıklar üzerindeki etkilerini araştıran hiçbir çalışma yoktur. Mevcut çalışmada, kronik UV radyasyon maruziyetini takiben, miR-330-3p bazlı göz damlası sıçanların gözlerine 7 gün boyunca uygulandı. Kronik uygulamaya bağlı olarak, enflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitelyal proliferasyonda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler yoktu. Ancak, fotokeratitin gelişimi için en önemli sinyal olan ödem, tedavi edilmemiş UV maruziyet grubunda önemli ölçüde arttı. miR-330-3p uygulaması, ödemli seviyeleri önemli ölçüde azalttı ve fotokeratit bazlı görme kaybı ve pusu hafifletti. miR-330-3p'nin, kronik UV maruziyetini takiben fotokeratit bazlı korneal hasarı azaltmak için iyi bir aday olabileceği önerilir. Ancak, miR-330-3p göz damlalarının ana moleküler ve etki mekanizmalarını aydınlatmak için akut UV ışığı maruziyeti ile daha fazla çalışma kurulmalıdır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın bazı sınırlılıkları aşağıda verilmiştir:

- Çalışmamız bir pilot çalışmadır, bu yüzden daha düşük hayvan sayıları kullanıldı. Kronik ve akut UV radyasyon maruziyetinin fotokeratit üzerindeki etkilerini aydınlatmak için daha fazla çalışma zaten kurulmuştur.
- Ayrıca, modelimiz önceki çalışmalardan farklıdır çünkü UV ışığı maruziyeti, günlük hayattaki gerçek maruziyeti temsil ederek tüm vücuda kurulmuştur, gözlemlere lokal olarak değil.

SONUÇ

Gelecek Yönelimler

Oküler hastalıklar, sınırlı tedavi seçenekleri ve korneal dokuların kimyasallara duyarlılığı nedeniyle zorluklar sunar. Yine de, görme kaybı halk sağlığı için ciddi etkilere sahip olabilir. UV maruziyeti faydalarına sahip olsa da, göz dokularına önemli riskler de poz verebilir. Akut ve kronik maruziyet, göz sağlığı üzerinde farklı zararlı etkilere sahiptir. Koruyucu önlemler esansiyel olsa da, açık hava işçileri için kronik UV radyasyon maruziyeti fotokeratit gibi görsel bozukluklara yol açabilir. Bu nedenle, UV maruziyetine bağlı oküler hastalıkları ele almak için ortaya çıkan tedavilere acil ihtiyaç vardır. miRNA bazlı terapötikler, neredeyse tüm hastalıklarda başarılı sonuçlar vererek umut aşılamaktadır. Transkripsiyonel yol etkilerine bağlı olarak, bu tedaviler gelecek farmakoterapi için yol açabilir. Anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik özellikleriyle bilinen miR-330-3p, fotokeratitten kaynaklanan korneal hasar için umut verici bir tedavi seçeneği sunar. Çalışmamız, fotokeratitte miR-330-3p'nin hafifletici etkilerini araştıran ilk çalışmadır ve teşvik edici sonuçlar vermektedir. Gelecek çalışmalar, oküler dejeneratif bozukluklarda akut ve kronik yüksek UV radyasyon maruziyetindeki altta yatan mekanizmaları tam olarak anlamak için önerilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi'nden etik onay alınmıştır (karar numarası: 2024/04-02, tarih: 18.04.2024).

Hasta Onayı: Bu bir hayvan deneyi çalışmasıdır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.A.E., C.A., D.A., Konsept: H.A.E., H.E., Dizayn: H.A.E., H.E., Veri Toplama veya İşleme: C.A., D.A., Analiz veya Yorumlama: B.B., Yazan: H.A.E., H.E., C.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. van Kuijk FJ. Effects of ultraviolet light on the eye: role of protective glasses. *Environ Health Perspect.* 1991;96:177-84.
2. Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens.* 2011;37:214-24.
3. Hamba N, Gerbi A, Tesfaye S. Histopathological effects of ultraviolet radiation exposure on the ocular structures in animal studies –literature review. *Translational Research in Anatomy.* 2021;22:100086.
4. Delic NC, Lyons JG, Di Girolamo N, Halliday GM. Damaging effects of ultraviolet radiation on the cornea. *Photochem Photobiol.* 2017;93:920-9.
5. SIMPSON GV. Corneal edema. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1949;47:692-737.
6. Liu CH, Huang S, Britton WR, Chen J. MicroRNAs in vascular eye diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:649.
7. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23:7167.
8. Chen L, Li S, Fu Y. MicroRNAs in corneal diseases: emerging roles as biomarkers, regulators, and therapeutics. *Ocul Surf.* 2025;38:14-30.
9. Xu S, Hazlett LD. MicroRNAs in ocular infection. *Microorganisms.* 2019;7:359.
10. Raghunath A, Perumal E. Micro-RNAs and their roles in eye disorders. *Ophthalmic Res.* 2015;53:169-86.
11. Wang H, Liu G, Li T, Wang N, Wu J, Zhi H. MiR-330-3p functions as a tumor suppressor that regulates glioma cell proliferation and migration by targeting CELF1. *Arch Med Sci.* 2020;16:1166-75.
12. Liu X, Shi H, Liu B, Li J, Liu Y, Yu B. miR-330-3p controls cell proliferation by targeting early growth response 2 in non-small-cell lung cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2015;47:431-40.
13. Zhang M, Wang M, Jiang Z, Fu Z, Ma J, Gao S. Candidate oligo therapeutic target, miR-330-3p, induces tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer cells via HDAC4. *Breast J.* 2023;2023:2875972.
14. Liang CL, Chen KC, Hsi E, Lin JY, Chen CY, Tseng JK, et al. miR-328-3p Affects axial length via multiple routes and anti-miR-328-3p possesses a potential to control myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63:11.
15. Han R, Gao J, Wang L, Hao P, Chen X, Wang Y, et al. MicroRNA-146a negatively regulates inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF-κB signaling pathway in dry eye. *Sci Rep.* 2023;13:11192.
16. Gorgisen G, Ozkol H, Tuluze Y, Arslan A, Ecer Y, Keskin S, et al. Silibinin and ellagic acid increase the expression of insulin receptor substrate 1 protein in ultraviolet irradiated rat skin. *Biotech Histochem.* 2020;95:641-6.
17. Keskin S, Acikgoz E, Ertürk FY, Ragbetli MC, Ozkol H. Histopathological changes in liver and heart tissue associated with experimental ultraviolet radiation A and B exposure on wistar albino rats. *Photochem Photobiol.* 2023;99:132-6.
18. Lennikov A, Kitaichi N, Fukase R, Murata M, Noda K, Ando R, et al. Amelioration of ultraviolet-induced photokeratitis in mice treated with astaxanthin eye drops. *Mol Vis.* 2012;18:455-64.
19. Tokuc EO, Yuksel N, Rencber SF, Ozturk A, Duruksu G, Yazir Y, et al. Protective effects of citicoline-containing eye drops against UVB-Induced corneal oxidative damage in a rat model. *Exp Eye Res.* 2021;208:108612.
20. Abd M, Maksoud E, El A, Higazy F, Khaled C, Selim M, et al. Histopathological changes of the anterior surface structures of rabbit eye after subconjunctival injection of different doses of mitomycin C. *Al-Azhar International Medical Journal.* 2020;1:87-96.
21. Yam JC, Kwok AK. Ultraviolet light and ocular diseases. *Int Ophthalmol.* 2014;34:383-400.
22. Begaj T, Schaal S. Sunlight and ultraviolet radiation-pertinent retinal implications and current management. *Surv Ophthalmol.* 2018;63:174-92.

23. Majdi M, Milani BY, Movahedan A, Wasielewski L, Djalilian AR. The role of ultraviolet radiation in the ocular system of mammals. *Photonics*. 2014;1:347-68.
24. Golu A, Gheorghişor I, Bălăşoiu AT, Baltă F, Osiac E, Mogoantă L, et al. The effect of ultraviolet radiation on the cornea - experimental study. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54:1115-20.
25. Yen YL, Lin HL, Lin HJ, Chen PC, Chen CR, Chang GH, et al. Photokeratoconjunctivitis caused by different light sources. *Am J Emerg Med*. 2004;22:511-5.



Kontrastsız BT Görüntülemeye Hounsfield Üniteleri Kullanılarak Taş Kompozisyonunun Preoperatif Tahmini: Türkiye’den Tek Merkezli Bir Çalışma

Preoperative Prediction of Stone Composition Using Hounsfield Units in Non-Contrast CT Imaging: A Single-Center Study from Turkey

● Çağrı DOĞAN, ● Mehmet Fatih ŞAHİN, ● Muhammed Sencer KÖROĞLU, ● Onur ORBEĞİ, ● Furkan Batuhan TUNCER, ● Cenk Murat YAZICI

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

ÖZ

Amaç: Üriner sistem taşlarının bileşiminin, ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi etkinliği ile doğrudan ilişkili olduğu ve endoskopik prosedürlerde taşsızlık oranları ve taş fragmentasyon süresi gibi çeşitli faktörlerle önemli derecede ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada kontrastsız bilgisayarlı tomografi (NCCT) ile elde edilen Hounsfield ünitesi (HU) ölçümlerinin taş bileşimini tahmin etmedeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Taşlar baskın kompozisyonlarına göre sınıflandırıldı. HU ölçümleri, taş bileşimini tahmin etmedeki doğruluğu değerlendirmek için spektrofotometrik analiz sonuçları ile karşılaştırıldı. Ayrıca, hasta demografik verileri, klinik özellikler ve taş ile ilişkili parametreler (HU değerleri, HU yoğunluğu, taş boyutu, hacmi ve kompozisyonu) kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Toplam 571 hastanın taş analiz verileri retrospektif olarak incelendi. Kalsiyum oksalat grubunda ortalama kor HU, periferik HU ve ortalama HU değerleri; sistin, ürik asit ve kalsiyum oksalat + ürik asit gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu (tüm $p < 0,001$). Ayrıca, taş boyutu ile kor HU değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,291$, $p < 0,001$).

Sonuç: NCCT, taş kompozisyonunu belirleyerek en uygun tedavi seçiminin yapılmasına yardımcı olabilir. HU ölçümleri (kor, periferik ve yoğunluk) kullanılarak kalsiyum bazlı taşlar, sistin ve ürik asit bazlı taşlardan ayırt edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, Hounsfield ünitesi, taş, taş kompozisyonu, taş tipi

ABSTRACT

Aim: Numerous studies have shown that urinary stone composition is directly associated with the effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy and is significantly related to various factors, including stone-free rates and fragmentation time during endoscopic procedures. Therefore, this study aimed to predict stone composition using Hounsfield unit (HU) measurements obtained from non-contrast computed tomography (NCCT).

Materials and Methods: Urinary stones were classified according to their predominant composition. HU measurements were compared with spectrophotometric analysis results to assess the accuracy of predicting stone composition. Additionally, patient demographic data, clinical characteristics, and stone-related parameters—including HU values, HU density, stone size, volume, and composition were recorded and analyzed.

Results: A total of 571 patients' stone analysis data were retrospectively analyzed: mean core HU, peripheral HU, and average HU values. The calcium oxalate group had significantly higher values than those in the cystine, uric acid, and calcium oxalate + uric acid groups (all $p < 0.001$). Furthermore, a statistically significant correlation was found between stone size and core HU values ($r=0.291$, $p < 0.001$).

Conclusion: NCCT may aid in selecting the most appropriate treatment by identifying stone composition. HU measurements (core, peripheral, and density) can be utilized to differentiate calcium-based stones from cystine- and uric acid-based stones.

Keywords: Computed tomography, Hounsfield unit, stone, stone composition, stone type

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Fatih ŞAHİN MD, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

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

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.09.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Doğan Ç, Şahin F, Sencer Köroğlu M, Orbeği O, Tuncer FB, Yazıcı CM. Preoperative prediction of stone composition using Hounsfield units in non-contrast CT imaging: a single-center study from Turkey. Nam Kem Med J. 2025;13(4):384-388

©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

Üriner sistem taş hastalığı tanı ve tedavisinde, kontrastsız bilgisayarlı tomografinin (NCCT) yaygın kullanımıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. NCCT, taşın radyoopaklığını Hounsfield üniteleri (HU) aracılığıyla ölçmeyi sağlar, bu da dolaylı olarak taş kompozisyonu hakkında bilgi verir. Taş kompozisyonunun preoperatif tahmini kritik öneme sahiptir, çünkü özellikle ekstrakorporeal şok dalga litotripsisinin (ESWL) ve endoskopik işlemlerin başarı oranlarını tahmin etme yolu ile en uygun tedavi yaklaşımını belirlemeye yardımcı olur. Bilgisayarlı tomografi (BT) ayrıca taşın çevre dokular içindeki görselleştirilmesini kolaylaştırır ve HU ölçümlerine izin verir. Bu nedenle, NCCT bu avantajları nedeniyle üriner sistem ultrasonografisi, düz radyografi ve intravenöz piyelografi gibi diğer konvansiyonel yöntemlerin yerini almıştır^{1,2}. Literatür, üriner taşların kompozisyonunun ESWL etkinliği ile doğrudan ilişkili olduğunu ve endoskopik işlemler sırasında taşsızlık oranları ve taş fragmentasyon süresi gibi çeşitli faktörlerle önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirtmektedir³. Literatürdeki birkaç çalışma, üriner taş kompozisyonu ile HU değerleri arasında net bir korelasyon göstermektedir⁴⁻⁶. Ayrıca, HU taş kompozisyonunu tahmin etmede kritik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma, NCCT'den elde edilen HU değerleri ile üriner taş kompozisyonu arasındaki ilişkiyi bir Türk hasta popülasyonunda incelemeyi amaçlamaktadır. Özellikle, HU değerlerinin farklı taş türlerini ayırt edemeyeceğini değerlendirmeyi, preoperatif taş kompozisyonu tahminini geliştirmek için olası eşik noktalarını belirlemeyi ve bu bulguların Türk popülasyonuna uygulanabilirliğini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

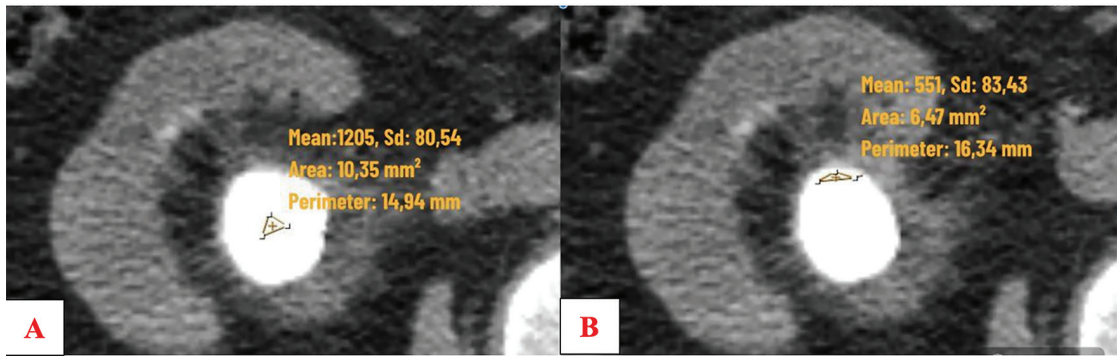
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır (protokol numarası: 2023.73.04.09, tarih: 25.04.2023)

ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Veriler, Ağustos 2016 ile Ocak 2024 arasında kliniğimizde üriner sistem taş hastalığı nedeniyle cerrahi müdahale yapılan hastalardan toplanmıştır; bunlar ureterskopi, retrograd intrarenal cerrahi, perkütan nefrolitotomi ve laparoskopik veya açık taş cerrahisini içerir. Cerrahi taş çıkarma işlemi yapılan, preoperatif görüntülemesi NCCT ile tam olan ve taş örnekleri infrared spektrofotometrik analiz ile sağlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubu, on altı kanallı, çok kesitli BrightSpeed Serisi BT tarayıcısı (GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) kullanılarak incelenmiştir. NCCT taramaları, 16 × 1.25 mm kolimasyon, ortalama kesit kalınlığı 5 mm ve alet rotasyon hızı 27,50 rotasyon/0,80 saniye (pitch 1,375) ile, 120 kVp ve 250 etkili mAs kullanılarak elde edilmiştir. Görüş alanı her bireyin boyutlarına göre kalibre edilmiş olup, üst abdomenden pubise kadar uzanmış ve intravenöz kontrast ajan kullanılmamıştır. NCCT görüntüleri dijital olarak bir bilgisayara (Sectra PACS Linköping, İsveç) iletilmiştir. Taşların HU değerleri, kor ve periferde ilgi alanı teknikleri kullanılarak ölçülmüş olup, doğruluk için ölçümler 25× büyütmede gerçekleştirilmiştir (Şekil 1). Taş hastalığına özel odaklanan iki deneyimli endoürolog (Ç.D. ve M.F.Ş.) HU ölçümlerini yapmıştır. Sonuçlar yüksek uyum göstermiş olup, değerlendiriciler arası korelasyon katsayısı 0,89'dur. Taş boyutu ve hacmi Sorokin formülüne göre hesaplanmıştır (hacim = $\pi \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik} \times 0.167$)⁷. HU değerleri elde edildikten sonra, taş kompozisyonu bu radyoopaklık ölçümleriyle korelasyon açısından analiz edilmiştir.

Cerrahi işlemler sırasında toplanan taş örnekleri, kurumsal laboratuvarında spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir. Taşlar, baskın kompozisyona göre kalsiyum oksalat (CaOx) (monohidrat veya dihidrat), kalsiyum fosfat, ürik asit (ÜA), struvit, sistin veya karışık olarak kategorize edilmiştir. HU ölçümlerinin spektrofotometrik bulgularla karşılaştırılması, tahmin doğruluğunu değerlendirmek için yapılmıştır. Hasta



Şekil 1. HU değerinin ölçümünün gösterimi A) Taşın merkezinden B) taşın çevresinden

HU: Hounsfield ünitesi, SS: Standart sapma

demografikleri, klinik özellikleri ve taş parametreleri [(HU değerleri, HU yoğunluk (HUD) boyutu, hacim ve kompozisyon)] kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Macintosh için SPSS 23.0 (IBM, New York, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak sunulmuş, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak rapor edilmiştir. Hasta gruplarını karşılaştırmak için ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Toplam 571 hastanın taş analizi verileri retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $50 \pm 13,9$ yıl (aralık, 13 ila 85 yıl) olup, ortalama taş hacmi $1662,85 \text{ mm}^3$ 'tür. Toplam 388 hasta tek taşlı, 183 hasta çoklu taşlıdır. Taş analizine göre üriner taşlar yedi gruba sınıflandırılmıştır⁸. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Demografik veriler ve taşla ilgili özellikler Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur. CaOx grubunda kor HU, perifer HU ve ortalama HU ortalama değerleri, sistin, ÜA ve CaOx + ÜA gruplarına göre belirgin şekilde yükselmiştir (sırasıyla $p < 0,001$,

$p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Ancak, CaOx ile karbonat apatit, bruşit veya karbonat apatit + CaOx + struvit grupları arasında perifer, ortalama ve kor HU değerleri açısından istatistiksel fark yoktur ($p > 0,05$). Ayrıca, HUD, perifer HU, ortalama HU ve kor HU ölçümlerinin sonuçlarıyla uyumludur. Taş boyutu ile kor HU değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($r = +0,291$, $p < 0,001$); ancak HUD ile taş hacmi arasında korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Taş çeşitlerinin sınıflandırılması ve HU değerleri Tablo 3'te detaylandırılmıştır. ROC analizlerimizde taş tipini tahmin etmek için istatistiksel olarak anlamlı HU ile ilişkili bir eşik değeri belirlenmemiştir.

TARTIŞMA

Üriner sistem taşları saf tek bileşenli veya birden fazla bileşenli olabilir. En sık gözlenen alt tip, ESWL'ye dirençli olan CaOx grubudur. Benzer şekilde, pediatrik popülasyonda sık gözlenen sistin taşları, intrinsik özelliklerinden dolayı doğal olarak ESWL'ye dirençlidir. Öte yandan, ÜA taşları kemoliz edilebilir. Ayrıca, enfeksiyon taşlarında antibiyotik tedavisi, nüksleri önlemede hayati rol oynar. Böbrek taş tiplerinin tahmin edilmesi, özellikle ÜA, sistin ve enfeksiyonla ilişkili taşlar gibi belirli kompozisyonlar için tedavi stratejilerini kişiselleştirmek ve önleyici tedbirleri uygulamak için kritik öneme sahiptir.

Tablo 1. Taş kompozisyonlarına göre hastaların demografik özellikleri

	Kalsiyum oksalat (n=379)	Ürik asit (n=45)	Karbonat apatit (n=38)	Sistin (n=7)	Kalsiyum oksalat + struvit + karbonat apatit (n=70)	Kalsiyum oksalat + ürik asit (n=26)	Bruşit (n=6)	p-değeri
Yaş (ortalama $\pm$ SS) ^Ω	49,3 $\pm$ 14,6	57,6 $\pm$ 15,2	47,7 $\pm$ 15,5	26,7 $\pm$ 11,3	50,5 $\pm$ 15,0	57,7 $\pm$ 15,8	45,8 $\pm$ 16,3	0,0011
VKİ (kg/m ²) ^Ω	27,4 $\pm$ 3,9	29,4 $\pm$ 3,7	25,2 $\pm$ 5,8	23,1 $\pm$ 2,2	27,4 $\pm$ 3,7	28,6 $\pm$ 3,8	23,5 $\pm$ 4,4	0,0042
Ameliyat öncesi pozitif idrar kültürü ^Ω (%)	9 (%2,4)	0 (%2,2)	3 (%7,9)	0 (%0)	6 (%8,6)	2 (%7,7)	1 (%16,7)	0,0013
Erkek ^Ψ	247 (%65,2)	26 (%57,8)	12 (%31,6)	4 (%57,1)	38 (%54,3)	14 (%53,8)	3 (%50)	0,235
Kadın	132 (%34,8)	19 (%42,2)	26 (%68,4)	3 (%42,9)	32 (%45,7)	12 (%46,2)	3 (%50)	

Ψ: Ki-kare testi ve Ω: Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Taşla ilişkili özellikler

	Kalsiyum oksalat (n=379)	Ürik asit (n=45)	Karbonat apatit (n=38)	Sistin (n=7)	Kalsiyum oksalat + Struvit + Karbonat apatit (n=70)	Kalsiyum oksalat + Ürik asit (n=26)	Bruşit (n=6)	p-değeri
Taş hacmi ^Ω mm ³	1324,8 $\pm$ 315,7	3715,4 $\pm$ 521,4	1320,7 $\pm$ 979,8	4689,7 $\pm$ 746,3	933,7 $\pm$ 480,5	4300,3 $\pm$ 898,8	3336,5 $\pm$ 498,3	0,0274
Taş tarafı ^Ψ								0,0016
sağ	146 (%38,5)	20 (%44,4)	19 (%50)	3 (%42,8)	32 (%45,7)	15 (%57,7)	3 (%50)	
sol	186 (%49,1)	23 (%51,1)	16 (%42,1)	2 (%28,6)	30 (%42,9)	9 (%34,6)	3 (%50)	
bilateral	47 (%12,4)	2 (%4,5)	3 (%7,9)	2 (%28,6)	8 (%11,4)	2 (%7,7)	0	

Ψ: Ki-kare testi, Ω: Mann-Whitney U testi

Table 3. Taş Kompozisyonlarına göre ölçülen HU ve HU dansitesinin sunumu

HU değişkeni	Kalsiyum oksalat (n=379)	Ürik asit (n=45)	Karbonat apatit (n=38)	Sistin (n=7)	Kalsiyum oksalat + strüvit + karbonat apatit (n=70)	Kalsiyum oksalat + ürik asit (n=26)	Bruşit (n=6)	p-değeri
Kor HU ^Ω	1073,9±342,3	789,6±318,8	1047,4±335,2	901,3±338,0	1090,3±371,7	846,5±213,3	1103,1±311,2	0,001
Periferik HU	852,4±219,1	615,3±183,1	758,9±218,9	735,3±282,0	978,7±165,5	698,4±193,6	892,7±254,4	0,001
Ortalama HU ^Ω	1006,8±308,6	722,9±279,5	996,5±312,8	812,3±321,0	1023,1±337,2	767,9±252,9	1036,7±259,6	0,001
HU dansitesi ^Ω	96 (47-379)	51 (29-187)	81 (36-332)	69 (31-277)	99 (41-401)	63 (34-366)	87 (51-356)	0,001

^Ω: Mann-Whitney U testi, HU: Hounsfield ünitesi

HU değerlerinden taş kompozisyonunu tahmin etmeye yönelik son makaleler çelişkili sonuçlar vermektedir. Çok sayıda çalışma, taş kompozisyonunun NCCT ölçümlerinden tahmin edilebileceğini göstermiştir⁹⁻¹². Ancak, bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar rapor etmekte olup, biri NCCT'nin taş kompozisyonunu doğru belirlemede etkisiz olduğunu bulmuştur¹³. İki son çalışma, ÜA taşlarını kalsiyum oksalat taşlarından ayırmada HU değerlerinin kullanımına odaklanmıştır^{14,15}. Bu çalışmalar, ÜA taşlarının yoğunluğunun kalsiyum oksalat taşlarından daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu iki çalışma ile uyumlu olarak, bulgularımız da tutarlı sonuçlar göstermiştir. Ancak araştırmamızda HU ölçümlerinin (perifer, kor ve yoğunluk) CaOx taşlarını karbonat apatit taşlarından veya sistin taşlarını ÜA taşlarından ayırt etmede başarısız olduğu, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği görülmüştür.

NCCT ölçümlerindeki ilerlemeler, taş kompozisyonunu tahmin etmek için taş kor HU, perifer HU ve HUD gibi ek HU değerlerinin tanımlanmasına yol açmıştır. Son bir çalışma, CaOx taşlarının tipik olarak HD >80 ile ilişkili olduğunu bildirmiştir¹⁴. Benzer şekilde, Torricelli ve ark.¹⁶, CaOx, ÜA ve sistin taşları arasında çekirdek HU, HUD ve perifer HU değerlerinde önemli varyasyonlar gözlemiştir. Ayrıca, çalışma CaOx taşlarının ÜA ve sistin taşlarından etkili bir şekilde ayırt edilebileceğini göstermiş olup, ancak sistin ve ÜA taşları arasında anlamlı ayırım gözlenmemiştir⁴. Çalışmamızda sonuçlar Torricelli ve ark.¹⁶ bildirdiği ile uyumludur. Farklı kalsiyum bazlı taş kompozisyonları arasında perifer HU, kor HU ve HUD değerlerinde anlamlı farklar gözlenmiş olup, ancak bu parametreler ÜA ve sistin taşlarını ayırt etmede yetersiz kalmıştır. Literatürün aksine, ROC analizlerimizde istatistiksel olarak anlamlı HU ile ilişkili bir eşik değeri belirlenmemiştir. Bu, çalışmamızda saf taşların yanı sıra karışık tip taşların dahil edilmesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamız öncelikle üriner taş kompozisyonunu tahmin etmede HU değerlerinin rolüne odaklanırken, bu bulguların klinik etkilerini, özellikle floroskopi kullanımı ve cerrahi komplikasyonlar bağlamında dikkate almak önemlidir. HU değeri yalnızca taş kompozisyonu hakkında bilgi vermekle

kalmaz, aynı zamanda intraoperatif yönetim için potansiyel etkilere sahiptir. Daha yüksek HU değerleri genellikle daha sert taşlarla ilişkilidir, bu da daha uzun lazer litotripsi süreleri ve daha yüksek enerji ayarları gerektirebilir, potansiyel olarak daha uzun operatif süreler ve ürotelyuma termal yaralanma riskinin artmasına yol açar. Ayrıca, taş yoğunluğu endoskopik işlemler sırasında floroskopi gerekliliğini etkileyebilir, çünkü daha yoğun taşlar lokalizasyon ve fragmentasyon değerlendirmesi için daha sık görüntüleme gerektirebilir. Gelecekteki çalışmalar, cerrahi planlamayı ve hasta güvenliğini optimize etmek için HU değerleri, radyasyon maruziyeti ve perioperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkileri incelemelidir¹⁷.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır, öncelikle retrospektif tasarımıdır. Taş analiz sayısı yalnızca saf taş kompozisyonları dikkate alındığında sınırlı görünse de, karışık tip taşların dahil edilmesiyle örneklem boyutu önemli ölçüde artmıştır. Yine de, çalışmamız değerli içgörüler sağlamak ve ulusal verilere ve gelecekteki yayınlara rehberlik etmek için yeterli sayıda hasta içermektedir.

SONUÇ

NCCT, taş kompozisyonunu tanımlayarak en etkili tedaviyi seçmeye yardımcı olabilir. Kalsiyum bazlı taşlar, sistin ve strüvit taşlarından HU ölçümleri (perifer, kor ve yoğunluk) kullanılarak ayırt edilebilir. Ancak, CaOx taşlarını karbonat apatit taşlarından ve sistin taşlarını ÜA taşlarından daha doğru ayırt etmek için ek teknik değerlendirmeler ve tahmin edici belirteçler gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır (protokol numarası: 2023.73.04.09, tarih: 25.04.2023) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Hasta Onayı: Bu, retrospektif bir çalışmadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

- Altan M, Çitamak B, Bozaci AC, Güneş A, Doğan HS, Haliloğlu M, et al. Predicting the stone composition of children preoperatively by hounsfield unit detection on non-contrast computed tomography. *J Pediatr Urol*. 2017;13:505.e1-6.
- Yazici CM, Gönen KA, Özman O, Cakir H, Basatac C, Akgul HM, et al. Determining the stone free rate of retrograde intrarenal surgery. Which Radiological Technique? RIRSearch Study Group. *Urology*. 2024;187:17-24.
- Güler Y. Non-contrast computed tomography-based factors in predicting ESWL success: a systematic review and meta-analysis. *Prog Urol*. 2023;33:27-47.
- Elbaset MA, Taha DE, Anas M, Abouelkheir RT, Edwan M, Abdullateef M, et al. Optimization of shockwave lithotripsy use for single medium sized hard renal stone with stone density ≥ 1000 HU. A prospective study. *World J Urol*. 2022;40:243-50.
- Hayat Khan J, Malik S, Patujo YH, Haseeb Uddin Siddique S, Moosa M, Khan MT, et al. Prospective comparative evaluation of stone clearance and complications in renal stones measuring 2 to 3.5 centimeters: percutaneous nephrolithotomy (PCNL) versus retrograde intrarenal surgery (RIRS). *Cureus*. 2025;17:e93302.
- Patel SR, Halebian G, Zabbo A, Pareek G. Hounsfield units on computed tomography predict calcium stone subtype composition. *Urologia Internationalis*. 2009;83:175-80.
- Sorokin I, Cardona-Grau DK, Rehfuß A, Birney A, Stavrakis C, Leinwand G, et al. Stone volume is best predictor of operative time required in retrograde intrarenal surgery for renal calculi: implications for surgical planning and quality improvement. *Urolithiasis*. 2016;44:545-50.
- 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. *Namik Kemal Med J*. 2025;13:100-7.
- Macejko A, Okotie OT, Zhao LC, Liu J, Perry K, Nadler RB. Computed tomography-determined stone-free rates for ureteroscopy of upper-tract stones. *J Endourol*. 2009;23:379-82.
- Celik S, Sefik E, Basmacı I, Bozkurt IH, Aydın ME, Yonguc T, et al. A novel method for prediction of stone composition: the average and difference of Hounsfield units and their cut-off values. *Int Urol Nephrol*. 2018;50:1397-405.
- Patel SR, Stanton P, Zelinski N, Borman EJ, Pozniak MA, Nakada SY, et al. Automated renal stone volume measurement by noncontrast computerized tomography is more reproducible than manual linear size measurement. *J Urol*. 2011;186:2275-9.
- Chevreau G, Troccaz J, Conort P, Renard-Penna R, Mallet A, Daudon M, et al. Estimation of urinary stone composition by automated processing of CT images. *Urol Res*. 2009;37:241-5.
- el-Assmy A, Abou-el-Ghar ME, el-Nahas AR, Refaie HF, Sheir KZ. Multidetector computed tomography: role in determination of urinary stones composition and disintegration with extracorporeal shock wave lithotripsy--an in vitro study. *Urology*. 2011;77:286-90.
- 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.
- 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.
- Torricelli FC, Marchini GS, De S, Yamaçake KG, Mazzucchi E, Monga M. Predicting urinary stone composition based on single-energy noncontrast computed tomography: the challenge of cystine. *Urology*. 2014;83:1258-63.
- Çağlayan MS, Ekici M, Aydın C, Baykam MM, Yaytokgil M, Başer A. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery with and Without Fluoroscopy for Renal Stone Treatment. *J Urol Surg*. 2024;11:7-13.



Pektus Ekskavatumun Median Sternotomi ile Kardiyak Cerrahi Sırasında Eş Zamanlı Onarımı: Dört Olguluk Seri

Simultaneous Correction of Pectus Excavatum During Median Sternotomy for Cardiac Surgery: A Case Series of Four Patients

İD Çağatay ÇETİNKAYA¹, İD Tolga BAŞ², İD Murat AKKUŞ³, İD Lütfi Çağatay ONAR⁴, İD Mustafa YÜKSEL⁵

¹Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Memorial Bahçelievler Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Tekirdağ Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

⁵İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Pektus ekskavatum (PE) ve kardiyak patolojilerin eş zamanlı cerrahi olarak düzeltilmesi son yıllarda giderek daha fazla gündeme gelmektedir. Bu yaklaşım, daha önce median sternotomi uygulanmış hastalarda ikinci seansta gerçekleştirilecek göğüs duvarı düzeltme ameliyatlarına kıyasla teknik zorlukları ve komplikasyon risklerini azaltabilir. Literatürde bu yöntemin uygulanabilirliği, güvenliği ve uzun dönem sonuçlarına dair veriler sınırlı olmakla birlikte, mevcut bulgular uygun hasta seçiminde potansiyel faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya, 2015-2023 yılları arasında median sternotomi yoluyla PE onarımı ile açık kalp cerrahisi eş zamanlı olarak yapılan dört hasta dahil edildi. Demografik, operatif ve postoperatif veriler incelendi. Tüm hastalara intrakardiyak girişim sonrası Nuss prosedürü uygulandı.

Bulgular: Dört hastanın tamamı erkekti; ortalama yaş 37,0±26,2 yıl (dağılım: 20-78). Eş zamanlı girişimler atrial septal defekt onarımı, aort kökü replasmanı, mitral kapak replasmanı ve çoklu damar koroner arter bypass idi. Her hastada bir veya iki pektus barı yerleştirildi ve intraoperatif komplikasyon olmadı. Bir hasta (%25) postoperatif dönemde, onarımla ilişkili olmayan kardiyak aritmi nedeniyle kaybedildi. Sağ kalanlarda komplikasyon yalnızca bir plevral efüzyon ile sınırlıydı. İki hastada elektif bar çıkarıldı. Medyan takip süresi 58 ay (dağılım: 14-108) idi.

Sonuç: Kardiyak cerrahi sırasında median sternotomi ile eş zamanlı PE onarımı teknik olarak uygulanabilir ve güvenlidir. Bu yöntem, aşamalı cerrahi gereksinimini ortadan kaldırır, retrosternal diseksiyonla ilişkili riskleri en aza indirir ve cerrahi görüş alanını optimize eder. Başarılı sonuçlar için dikkatli planlama ve ameliyat sırasında ekip koordinasyonu kritik önemdedir. Bulgularımız, torasik ve kardiyak anomalileri birlikte bulunan seçilmiş hastalarda bu stratejinin daha geniş ölçekte uygulanmasını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Pektus ekskavatum, sternotomi, kardiyak cerrahi, Nuss prosedürü

ABSTRACT

Aim: Simultaneous surgical correction of pectus excavatum (PE) and cardiac pathology has been increasingly considered in recent years. This approach may reduce the technical challenges and complication risks compared to performing chest wall correction as a separate procedure in patients with a history of median sternotomy. Although the literature on its feasibility, safety, and long-term outcomes is limited, current evidence suggests potential benefits when applied in appropriately selected patients.

Materials and Methods: This single-center retrospective study included four patients who underwent simultaneous correction of PE and open-heart surgery via median sternotomy between 2015 and 2023. Demographic, operative, and postoperative data were collected. All patients underwent the Nuss procedure after intracardiac intervention.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Çağatay ÇETİNKAYA, Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: drcagataycet@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4342-8053

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Çetinkaya Ç, Baş T, Akkuş M, Onar LÇ, Yüksel M. Simultaneous correction of pectus excavatum during median sternotomy for cardiac surgery: a case series of four patients. Nam Kem Med J. 2025;13(4):389-394



©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 cohort comprised four males, mean age 37.0 ± 26.2 years (range: 20-78). Concomitant procedures were atrial septal defect repair, aortic root replacement, mitral valve replacement, and multi-vessel coronary artery bypass grafting. One or two pectus bars were placed in each case, with no intraoperative complications. One patient (25%) died postoperatively from cardiac arrhythmia unrelated to chest wall repair. Among survivors, complications were limited to one pleural effusion. Two patients underwent elective bar removal. Median follow-up was 58 months (range: 14-108).

Conclusion: Simultaneous PE repair during median sternotomy for cardiac surgery is technically feasible and safe. It eliminates the need for staged procedures, minimizes retrosternal dissection risks, and optimizes surgical exposure. Careful planning and intraoperative coordination are critical for successful outcomes. These findings support the broader adoption of this strategy in selected patients with coexisting thoracic and cardiac anomalies.

Keywords: Pectus excavatum, sternotomy, cardiac surgery, Nuss procedure

GİRİŞ

Pektus ekskavatum (PE), sternum ve bitişik kostal kıkırdakların depresyonu ile karakterize en yaygın konjenital anterior göğüs duvarı deformitesidir. PE minimal invaziv onarımı (MIRPE), 1990'ların sonlarında Donald Nuss tarafından ilk kez tanıtılmış ve o zamandan beri cerrahi tedavide standart yöntem haline gelmiştir¹. PE, konjenital göğüs duvarı anomalilerinin %90'ından fazlasını oluşturur ve yaklaşık 400 canlı doğumda bir görülür, erkeklerde 5:1 oranında daha sık görülür². PE genellikle izole bir deformite olsa da, konjenital veya edinilmiş kardiyak durumlarla birlikte bulunabilir³. PE kardiyak patoloji ile birlikte bulunduğu, sağ kalp odalarının mekanik kompresyonu hemodinamik bozulmayı kötüleştirebilir, klinik durumu ağırlaştırabilir ve göğüs duvarı düzeltilmesinin gerekliliğini destekler⁴. Önceden medyan sternotomi uygulanmış hastalarda MIRPE yapılması, önemli teknik zorluklar doğurur ve özellikle iyatrojenik kardiyak yaralanma gibi hayatı tehdit eden komplikasyon riskini artırır⁵. Yoğun retrosternal yapışıklıklar, anatomik planların bozulması görüş alanı intraoperatif kardiyak yaralanmaya sebep olabilir; bu durum, daha önce sternotomi geçiren ve MIRPE uygulanan hastaların %7'sine kadar bildirilmiştir⁶. Gecikmiş onarım ile ilişkili zorlukları ve riskleri aşmak için, çeşitli yazarlar PE düzeltilmesinin kardiyak cerrahi ile eşzamanlı yapılmasını önermiştir. Bu kombine yaklaşım, retrosternal alana doğrudan erişim sağlar, daha önce opere edilmiş bir alana yeniden giriş ihtiyacını ortadan kaldırır ve yapışıklık ve kardiyak yaralanma gibi komplikasyon riskini azaltabilir. Ayrıca, eşzamanlı düzeltme genel tedavi sürecini kısaltabilir, hastanede yatış süresini azaltabilir ve tekrarlanan anestezi maruziyetini önleyebilir. Olgu raporları ve küçük seriler, bu stratejinin, pedyatrik hastalarda bile uygulanabilir olduğunu, kabul edilebilir güvenlik ve tatmin edici fonksiyonel ve kozmetik sonuçlarla gösterdiğini ortaya koymuştur⁷⁻¹⁰. Bu çalışmada, medyan sternotomi eşliğinde eşzamanlı PE ve kardiyak patoloji onarımı uygulanan dört hastadaki deneyimimizi sunuyoruz. Çalışmanın birincil amacı, bu kombine yaklaşımın uygulanabilirliğini ve güvenliğini değerlendirmek, ayrıca cerrahi tekniğin ve işlem sırasının temel noktalarını vurgulamaktır. Sonuçlarımızı ve operatif detaylarımızı paylaşarak, eşzamanlı torasik ve kardiyak

anomalileri olan seçilmiş olgularda tek aşamalı onarımı destekleyen mevcut literatüre katkı sağlamayı amaçlıyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olguların Seçimi ve Tanımı

Bu retrospektif çalışma, Ağustos 2015 ile Mayıs 2023 arasında tek bir üçüncü basamak merkezde eşzamanlı PE onarımı ve kardiyak patoloji onarımı yapılan hastaları içermektedir. Dahil etme kriterleri, PE tanısı konan ve medyan sternotomi yoluyla konjenital veya edinilmiş kardiyak hastalığın cerrahi düzeltilmesi gereken hastaları içermektedir. Daha önce göğüs duvarı cerrahisi olan hastalar, tıbbi kayıtları eksik olan hastalar veya izole pektus veya kardiyak prosedürler yapılanlar dışlanmıştır. Tüm hastalarda eşzamanlı onarım endikasyonu, görüntüleme ve intraoperatif bulgularla doğrulanan, PE'ye bağlı anlamlı hemodinamik kardiyak basıydı. Multidisipliner kalp ekibi, indeks kardiyak operasyonda göğüs duvarı deformitesinin düzeltilmesinin postoperatif kardiyak fonksiyonu iyileştireceği ve kalıcı sağ kalp kompresyonunu önleyeceği sonucuna varmıştır. Bu çalışma, Memorial Ataşehir Hastanesi Kurumsal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2025/19, tarih: 13.08.2025).

Veri Toplama ve Sonuç Ölçütleri

Demografik ve klinik değişkenler yaş, cinsiyet, PE'nin simetrisi, eşlik eden anomaliler, aile öyküsü ve eşzamanlı kardiyak tanılar değerlendirildi. Uygulanan kardiyak cerrahi türü, implante edilen pektus bar sayısı ve barların sonradan çıkarılıp çıkarılmadığı gibi operatif veriler kaydedilmiştir. Postoperatif sonuçlar, hastanede yatış süresi, komplikasyon oranları ve gözlenen morbidite ile mortalite açısından değerlendirilmiştir.

Teknik Bilgi

Medyan sternotomi öncesi, hasta supin pozisyonunda standart pektus onarımı işaretlemesi yapılmıştır. Maksimal sternal depresyon noktası, bar geçişi için merkezi eksen olarak tanımlanmıştır. Ayrıca sternumun her iki yanında pektus barlarının toraksa giriş ve çıkışı için uygun interkostal aralıklar işaretlenmiştir. Uygun uzunluk ve kıvrım belirlendikten

sonra, pektus barları buna göre önceden şekillendirilmiştir. Alüminyum modelde barların boyu ve bükülme şekli belirlendikten sonra, pektus barları buna göre bükülerek nihai şekli oluşturulmuştur. Her iki yanda orta aksiller hatlarda iki 2 cm'lik dikey cilt insizyonu yapılmış ve bar geçişini kolaylaştırmak için subpektoral tüneller geliştirilmiştir. Daha sonra median sternotomi işlemi gerçekleştirildikten sonra, direkt gözlem altında sağ taraftaki tünelden introducer (kılavuz) ile sağ toraksa girilmiş mediasteni geçerek soldaki tünele, sol toraks içinden geçilerek sol kesiden kılavuz çıkarılmıştır. Kılavuzun ucuna (Daha sonra barın yerleştirilmesinde kullanılacak) ekstrafor (naylon tape) bağlanmış ve kılavuz geri çekilerek ekstrafor tünele yerleştirilmiştir. Kardiyak cerrahi daha sonra medyan sternotomi yoluyla gerçekleştirilmiştir. İntrakardiyak prosedürün tamamlanmasının ardından, sternal teller yerleştirilmiş ancak bağlanmadan bırakılmış, sonraki pektus barlarının yerleştirilmesi için yeterli alan sağlanmıştır. Hazırlanan pektus barları, torakoskopik rehberlik altında önceden konumlandırılmış kılavuz boyunca ilerletilmiştir (Şekil 1a). Bar fiksasyonu, stabilizatörler kullanılarak yapılmış ve bunlar, gerilimle ilişkili başarısızlık veya her iki fiksasyon sisteminin gevşemesini önlemek amacıyla sternal tel kapatma ile eş zamanlı olarak sabitlenmiştir (Şekil 1b). Bar yapısı ile sternal teller arasında mekanik etkileşimden kaçınmak için özel dikkat gösterilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Küçük örneklem boyutu göz önüne alındığında, yalnızca tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (aralık) olarak ifade edilmiş, kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler olarak belirtilmiştir.

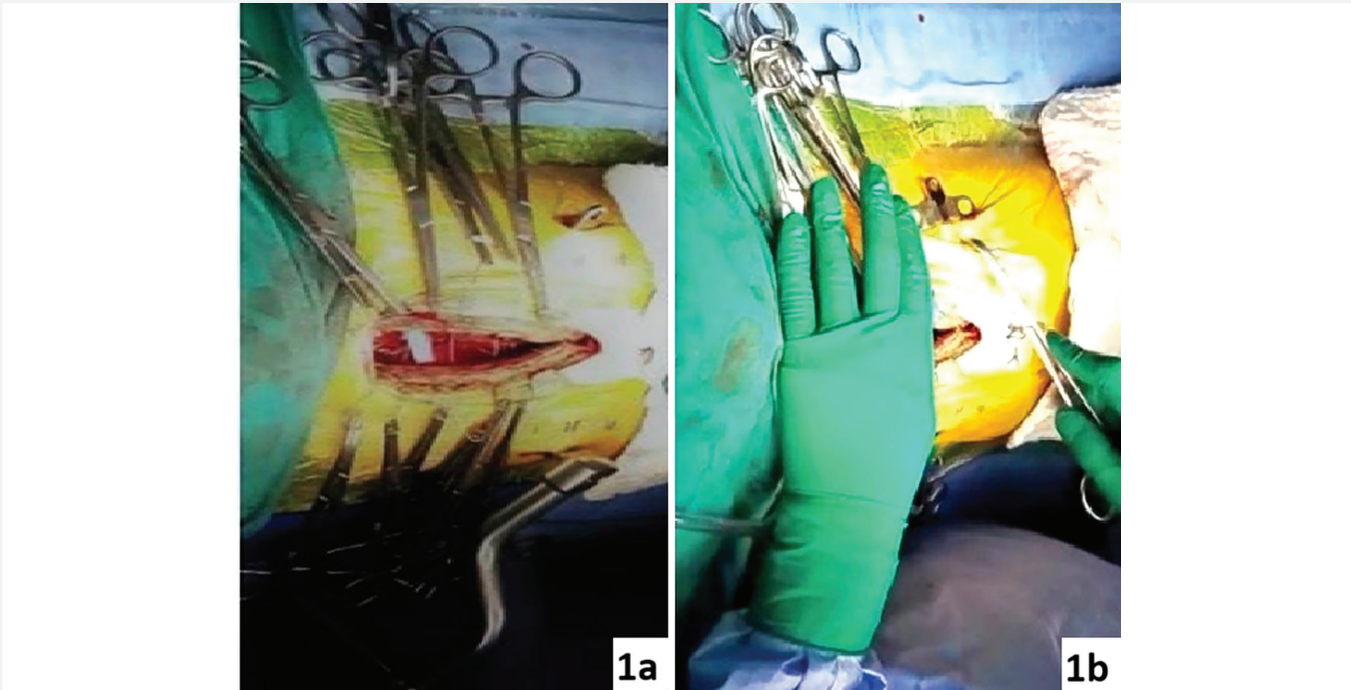
BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışma döneminde dört erkek hastaya eş zamanlı pektus ekskavatum ve kardiyak patoloji onarımı uygulandı. Cerrahi sırasındaki ortalama yaş $37,0 \pm 26,2$ yıl (aralık: 20-78 yıl) idi. İki hasta simetrik PE ile başvururken, kalan ikisinde asimetrik deformiteler vardı. Bir hasta, ilişkili kas-iskelet sistemi anomalisi olarak cerrahi olarak tedavi edilmiş şiddetli skolyoz öyküsüne sahipti, diğer üçünde ek konjenital veya edinilmiş anomali yoktu. Bir hastada pektus deformitesine ilişkin aile öyküsü mevcuttu.

Operatif Detaylar

Hastalar arasındaki cerrahi endikasyonlar farklılık göstermiş olup, atrial septal defekt (ASD), aort kökü dilatasyonu ile kapak yetersizliği, koroner arter hastalığı ve mitral kapak prolapsusu içermektedir. Buna göre, uygulanan eş zamanlı kardiyak cerrahi



Şekil 1. (a) Sternum tellerinin yerleştirilmesinden sonra ancak sıkılmadan önce pektus barının konumlandırılması, sternumun kapatılması ile barların yerleştirilmesi arasındaki etkileşimi önlemek için uygulanan sıralamayı göstermektedir, (b) 180° döndürme sonrası pektus barının son konumu, sternum telleri sıkılmadan önce sabitleyicilerin yerinde güvenli şekilde sabitlendiğini göstermektedir

işlemler: ASD onarımı (n=1), David prosedürü kullanılarak aort kökü replasmanı (n=1), koroner arter bypass cerrahisi (5 damar; n=1) ve mitral kapak replasmanı (n=1) idi. Tüm hastalara aynı cerrahi seansta eşzamanlı Nuss onarımı uygulandı. Ortalama operatif süre 385±192 dakika (aralık: 250-690 dakika) idi. İki hasta iki pektus barı gerektirirken, diğer ikisi tek bar ile tedavi edilmiştir. Tüm olgularda bar başına bir stabilizatör kullanılmış olup, teller veya ikincil stabilizatörler gibi ek fiksasyon gerekmemiştir. Hiçbir hastada intraoperatif komplikasyonla karşılaşılma.

Postoperatif Sonuçlar

Bir hasta (%25), resüsitasyona rağmen postoperatif 2. günde malign aritmi ve kardiyak fibrilasyon nedeniyle kaybedildi. Kalan üç hastadan biri, postoperatif ilk ayda gelişen sol taraflı plevral efüzyon nedeniyle tüp torakostomi ile başarıyla tedavi edildi. Diğer iki hastada postoperatif komplikasyon gözlenmemiştir. Sağ kalan hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süreleri sırasıyla 15, 19 ve 6 gündü. Takip sürecinde iki hastada pektus barları elektif olarak çıkarıldı; bir hastada ise bar halen yerinde durmaktadır. Bireysel hasta özellikleri, cerrahi prosedürler ve postoperatif sonuçların özeti Tablo 1'de sunulmuştur. İki hastaya ait temsilci preoperatif ve postoperatif klinik ve radyolojik görüntüler Şekil 2'de sunulmuştur. Sağ kalan hastalar için medyan takip süresi 58 ay (aralık: 14-108 ay) idi.

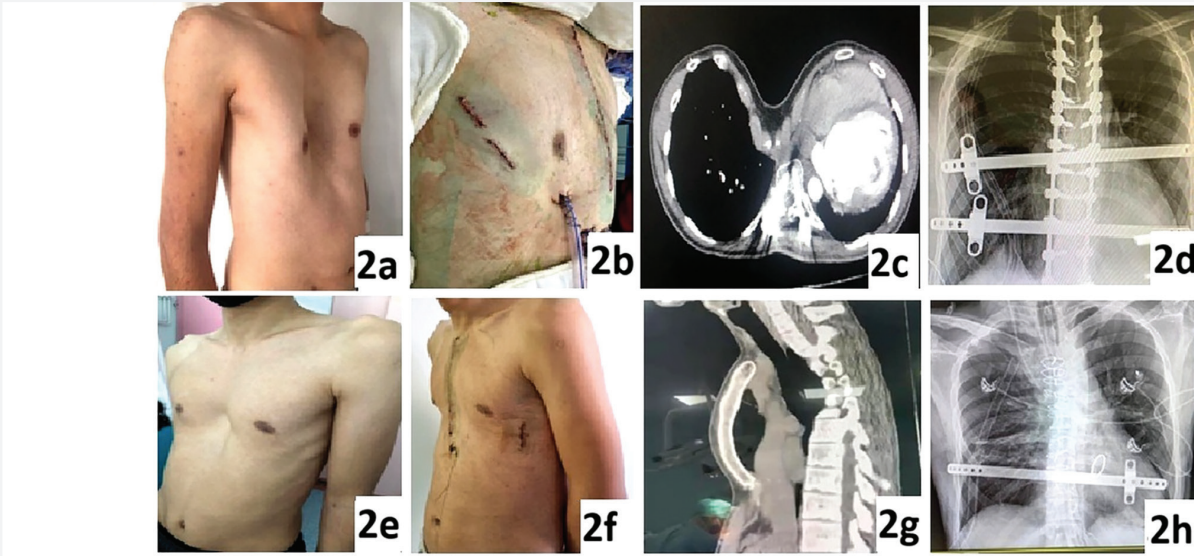
TARTIŞMA

PE genellikle kozmetik bir problem olarak görülse de özellikle kardiyak cerrahi gerektiren hastalarda belirgin kardiyopulmoner etkilere sahip olabilir⁴. Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, Nuss prosedürü kullanılarak eşzamanlı açık kalp cerrahisi ve PE onarımı yapılan dört hasta ile kurumsal deneyimimizi sunmaktayız. Bulgularımız, bu yaklaşımın seçilmiş hastalarda teknik olarak uygulanabilir ve güvenli olduğunu göstermektedir; ancak sonuçların genellenebilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar, seçilmiş hastalarda göğüs duvarı deformiteleri ve kardiyak patolojinin kombine düzeltilmesini destekleyen artan literatüre katkıda bulunur⁷⁻¹⁰. Önceden medyan sternotomi uygulanmış hastalarda PE'nin cerrahi düzeltilmesi, retrosternal yapışıklıklar, bozulmuş mediastinal anatomi ve bar yerleştirme sırasında olası kardiyak yaralanma riski nedeniyle teknik olarak zorluk arz eder^{5,6}. Önceki sternotomi ile Nuss prosedürü yapılan 77 hastanın çok kurumlu analizinde, Jaroszewski ve ark.⁶ olguların %7'sinde intraoperatif kardiyak yaralanma rapor etmiş olup, aynı zamanda MIRPE'nin deneyimli merkezlerde güvenli bir şekilde yapılabileceğini belirterek, reoperatif ortamlarda dikkatli planlamanın önemini vurgulamıştır⁶. Kohortumuzda, MIRPE medyan sternotomi ile eşzamanlı yapılmış olup (yani önceki sternotomi olmadan), bar geçişi ile ilişkili intraoperatif komplikasyon gözlenmemiştir. PE ve kardiyak patolojilerin tek bir cerrahi seansta eşzamanlı düzeltilmesi, dikkate değer klinik ve lojistik avantajlar sunar.

Tablo 1. Aynı anda pektus ekskavatum ve kalp cerrahisi uygulanan hastaların demografik, cerrahi ve ameliyat sonrası özellikleri

Değişken	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Yaş (yıl)	20	21	78	29
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
PE simetrisi	Simetrik	Simetrik	Asimetrik	Asimetrik
Eşlik eden anomali	Yok	Skolyoz (ameliyatlı) + Marfan sendromu	Yok	Yok
Aile öyküsü PE	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Haller indeksi	6,8	16,6	3,8	4,5
Kardiyak tanı	ASD	Aort kökü dilatasyonu	CAD	Mitral kapak prolapsusu / yetmezliği
Kardiyak cerrahi işlemi	ASD onarımı	David prosedürü (Aort kökü replasmanı)	CABG x5	Mitral kapak re-plasmanı
Kullanılan pektus çubuğu sayısı	2 bar	2 bar	1 bar	1 bar
Ameliyat süresi (dakika)	250	690	290	310
Ameliyat sırasında komplikasyon	Yok	Yok	Yok	Yok
Ameliyat sonrası komplikasyon	Yok	Malign aritmi (POD2 sonrası)	Yok	Plevral efüzyon (drenaj uygulandı)
Hastanede kalış süresi (gün)	15	2 (exitus)	19	6
Takip süresi (ay)	108	-	25	14
Bar çekilmesi	Evet	-	Evet	Hayır

PE: Pektus ekskavatum, ASD: Atriyal septal defect, CAD: Koroner arter hastalığı, CABG: Koroner arter baypas greftleme, POD: Ameliyat sonrası gün



Şekil 2. Eş zamanlı kalp cerrahisi ve MIRPE uygulanan iki hastadan temsili görüntüler

2a, 2e: Ameliyat öncesi klinik görünüm, 2b, 2f: Ameliyat sonrası klinik görünüm, 2c, 2g: Ameliyat öncesi toraks BT, 2d, 2h: Ameliyat sonrası pektus çubuğu konumunu gösteren akciğer grafileri

MIRPE: Minimal invaziv pektus ekskavatum onarımı, BT: Bilgisayarlı tomografi

Aşamalı cerrahilere kıyasla, bu yaklaşım ikinci genel anestezi ihtiyacını ortadan kaldırır, kümülatif operatif yükü azaltır ve daha sonraki pektus onarımını karmaşıktırabilecek retrosternal yapışıklıkların gelişmesini önler^{7,8}. Ayrıca, Nuss prosedürünün dokunulmamış mediastinal planda yapılması, optimal cerrahi görüş alanı sağlar ve iyatrojenik yaralanma riskini minimize eder. Bu faydalar, erken onarımın hem kozmetik hem de kardiyopulmoner iyileşmeler sağlayabileceği pediatrik ve genç yetişkin hastalarda özellikle değerlidir^{7,8}. Böyle eşzamanlı müdahalelerin uygulanabilirliği ve güvenliği çeşitli kurumsal serilerde belgelenmiştir. Willekes ve ark.¹¹ eşzamanlı intrakardiyak ve göğüs duvarı deformitesi onarımlarını içeren 26 yıllık bir inceleme rapor etmiş olup, seçilmiş hastalarda olumlu sonuçları vurgulamıştır. Benzer şekilde, Javangula ve ark.¹² şiddetli pektus deformitesi ve aort kökü patolojisinin tek aşamalı operasyonda başarılı düzeltilmesini tanımlamıştır. Serimizde, eş zamanlı onarım her iki prosedür için optimal cerrahi görüş alanı sağlamış ve intraoperatif komplikasyon gözlenmeden ikinci müdahale ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Bar hazırlığı kardiyak prosedür devam ederken yapılmış olup, bar yerleştirme ve fiksasyona atfedilebilen ek operatif süre yaklaşık 30 dakika idi. Böylece, her iki prosedürü tek seansta birleştirmek, peroperatif riski artırmadan reoperasyonu ve ikinci genel anestezi maruziyetini önlemiştir. Serimizde bir hasta, PE onarımı ile ilişkili olmayan altta yatan kardiyak durumla ilgili komplikasyonlar nedeniyle postoperatif dönemde kaybedildi. Eşzamanlı kardiyak cerrahi ve pektus onarımı sırasında, sternal teller ve pektus bar stabilizatörleri arasında mekanik etkileşimden kaçınmak için dikkat edilmelidir. Tekniğimizde,

bar fiksasyonu sternal kapatma ile senkronize edilerek her iki sistemin güvenli sabitlenmesi komplikasyonsuz sağlanmıştır. Bu yaklaşım, ek sütürler veya bilateral stabilizatörler gibi ek fiksasyon yöntemlerine ihtiyacı ortadan kaldırarak donanım yükünü ve operatif karmaşıklığı azaltmıştır. Önceki raporlar, kombine prosedürlerde yapısal bütünlüğü sağlamak ve komplikasyonların en aza indirilmesi için dikkatli intraoperatif planlamanın önemini benzer şekilde vurgulamıştır⁸. Elli sekiz aylık medyan takip sırasında, sternal instabilite, bar yer değiştirmesi veya kronik ağrı olgusu gözlenmemiştir. Sağ kalan tüm hastalarda kozmetik sonuçlar tatmin edici olup, kalıntı göğüs duvarı deformitesi veya fonksiyonel sınırlama rapor edilmemiştir. Bu seride gözlenen uzun ameliyat süreleri, genellikle 60 dakika süren izole pektus onarımından ziyade kardiyak cerrahinin karmaşıklığından kaynaklanmıştır. Deneyimimize dayanarak, eşzamanlı onarım, özellikle göğüs duvarı deformitesinin başarılı kardiyak cerrahiye rağmen kalıcı kardiyopulmoner bozulmaya neden olması beklendiğinde dikkatle seçilmiş hastalarda dikkate alınabilir. Bu yaklaşım, tek seansta hem yapısal hem de fonksiyonel sorunları ele alarak postoperatif iyileşmeyi optimize edebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, küçük örneklem boyutu ve analizin retrospektif olması kesin sonuçlar çıkarmayı veya istatistiksel karşılaştırmalar yapmayı sınırlar. İkinci olarak, kontrol grubu olmaması, aşamalı onarım yaklaşımları ile doğrudan karşılaştırmayı engeller. Ayrıca, bu

tek merkezli bir deneyimdir ve cerrahi uzmanlık veya kurumsal tercihler, sonuçların diğer ortamlarda tekrarlanabilirliğini sınırlandırabilir.

SONUÇ

Medyan sternotomi sırasında Nuss prosedürü kullanılarak PE ve kardiyak patolojinin eşzamanlı düzeltilmesi, karmaşık olgularda bile teknik olarak uygulanabilir ve güvenlidir. Bu kombine cerrahi yaklaşım, ikinci cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırır, retrosternal yapışıklıklarla ilişkili operatif riski azaltır ve optimal cerrahi görüş sağlar. Deneyimimiz, uygun planlama ve cerrahi koordinasyonla ek morbiditeye yol açmadan olumlu sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, açık kalp cerrahisi yapılan seçilmiş hastalarda tek aşamalı onarımın daha yaygın biçimde uygulanabileceğini desteklemektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Memorial Ataşehir Hastanesi Kurumsal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2025/19, tarih: 13.08.2025).

Hasta Onayı: Bu retrospektif bir çalışmadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.Ç., Konsept: M.A., Dizayn: L.Ç.O., Veri Toplama veya İşleme: T.B., Analiz veya Yorumlama: Ç.Ç., L.Ç.O., Literatür Arama: Ç.Ç., L.Ç.O., Yazan: Ç.Ç.

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

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

KAYNAKLAR

1. Nuss D, Kelly RE Jr, Croitoru DP, Katz ME. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 1998;33:545-52.
2. Janssen N, Coorens NA, Franssen AJPM, Daemen JHT, Michels IL, Hulsewé KWE, et al. Pectus excavatum and carinatum: a narrative review of epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, and classification. *J Thorac Dis.* 2024;16:1687-701.
3. Pu Y, Jian Y, Huang W, Yang Z. Prevalence and incidence of chest wall deformities in children below 18 years old: the first systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2024;21:1421-31.
4. Jaroszewski DE, Warsame TA, Chandrasekaran K, Chaliki H. Right ventricular compression observed in echocardiography from pectus excavatum deformity. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011;19:192-5.
5. Kenney LM, Obermeyer RJ. Pectus repair after prior sternotomy: clinical practice review and practice recommendations based on a 2,200-patient database. *J Thorac Dis.* 2023;15:4114-9.
6. Jaroszewski DE, Gustin PJ, Haecker FM, Pilegaard H, Park HJ, Tang ST, et al. Pectus excavatum repair after sternotomy: the Chest Wall International Group experience with substernal Nuss bars. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52:710-7.
7. Yang G, Wang J, Deng X, Yi L, Huang P, Yang Y. Simultaneous surgical treatment for pectus excavatum combined with congenital cardiothoracic diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;44:1385-90.
8. Sacco Casamassima MG, Wong LL, Papandria D, Abdullah F, Vricella LA, Cameron DE, et al. Modified nuss procedure in concurrent repair of pectus excavatum and open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1043-9.
9. Dimitrakakis G, von Oppell UO, Miller C, Kornaszewska M. Simultaneous mitral valve and pectus excavatum repair with a Nuss bar. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:e86-8.
10. Sun Y, Zhu P, Zheng SY. Simultaneous repair of pectus excavatum and congenital heart disease without cardiopulmonary bypass or sternal osteotomy. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:168.
11. Willekes CL, Backer CL, Mavroudis C. A 26-year review of pectus deformity repairs, including simultaneous intracardiac repair. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:511-8.
12. Javangula KC, Batchelor TJ, Jaber O, Watterson KG, Papagiannopoulos K. Combined severe pectus excavatum correction and aortic root replacement in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1913-5.



Hemşirelerde Huzursuz Bacak Sendromu Prevalansı ve İlişkili Faktörler: İstanbul'da (Türkiye) Çok Merkezli Bir Çalışma

Prevalence of Restless Legs Syndrome and Associated Factors in Nurses: A Multicenter Study in Istanbul (Türkiye)

● Nilgün ERTEN¹, ● Hafize UZUN², ● Aysel TEKEŞİN¹, ● Merih ÇAVUŞLU³, ● Güllü GÜNDOĞDU⁴, ● Sümeyye Nur AYDIN⁵,
● Arife Çimen ATALAR¹

¹University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Atlas University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, İstanbul, Türkiye

³University of Health Sciences Türkiye, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Health Care Services, İstanbul, Türkiye

⁴University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital, Clinic of Health Care Services, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Provincial Health Directorate, Department of Public Health, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Huzursuz bacak sendromu (RLS), genellikle akşam saatlerinde ortaya çıkan; uyuşma, karıncalanma, yanma veya ağrı gibi rahatsız edici hislerle karakterize, bireyi bacaklarını hareket ettirmeye zorlayan bir nörolojik hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, hastanelerde görev yapan hemşirelerde RLS prevalansını belirlemek ve hastalığın sağlık sorunları, semptomlar ve yaşam kalitesiyle olan ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu gözlemsel çalışma hem retrospektif hem de kesitsel bileşenleri içermektedir. 1 Mayıs 2024-1 Şubat 2025 tarihleri arasında İstanbul'daki iki üçüncü basamak hastanede (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi) çalışan 18-65 yaş arası hemşireler değerlendirilmiştir. Toplam 488 katılımcı incelenmiş olup, bunlardan 233'üne RLS tanısı konulmuştur.

Bulgular: Katılımcıların %47,7'sinde (n=233) RLS tespit edilmiştir. Şiddetli RLS grubundaki bireylerin diğer gruplara kıyasla daha sık doktora başvurduğu belirlenmiştir (p<0,003). Hastalık şiddeti ile tiroid uyarıcı hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaşının artması, hastalık şiddetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Aile öyküsünün olmaması, hastalık şiddetini azaltan bir diğer faktör olarak saptanmıştır. Kronik hastalığı olan bireylerde hastalık başlangıç yaşı ortalama 5,4 birim (güven aralığı: 3,0-7,8) daha ileri yaşta bulunmuştur. Ayrıca, alkol kullanmayan bireylerde hastalık başlangıç yaşının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Hastalık şiddeti ve başlangıcı üzerinde etkili olan faktörler arasında hastalık başlangıç yaşı, tiroid fonksiyon bozukluğu, aile öyküsü ve alkol kullanımı yer almaktadır. Şiddetli RLS grubundaki bireylerin daha sık tıbbi yardım arayışında bulunmaları, hastalık şiddetinin artmasının sağlık hizmeti başvurularını artırabileceğini göstermektedir. Bulgular, hemşirelerde RLS'nin erken tanınması ve risk faktörlerinin yönetimi açısından önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hastalık, hemşire, prevalans, huzursuz bacak sendromu, tiroid stimulan hormon, vardiyalı çalışma düzeni

ABSTRACT

Aim: Restless legs syndrome (RLS) primarily occurs in the evenings and is characterized by uncomfortable sensations such as numbness, tingling, burning, or pain that compel leg movement. This study aimed to determine the prevalence of RLS among hospital-based nurses and to explore its associations with health issues, symptoms, and quality of life.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün ERTEN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: nderten@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1347-8498

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Erten N, Uzun H, Tekeşin A, Çavuşlu M, Gündoğdu G, Aydın SN, et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in nurses: a multicenter study in İstanbul (Türkiye). Nam Kem Med J. 2025;13(4):395-402



©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.

Materials and Methods: This observational study included both retrospective and cross-sectional components and evaluated nurses aged 18-65 years working at two tertiary hospitals (University of Health Sciences Türkiye, Physical Medicine and Rehabilitation and University of Health Sciences Türkiye, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital) between May 1, 2024, and February 1, 2025. A total of 488 participants were assessed, of whom 233 were diagnosed with RLS.

Results: RLS was diagnosed in 233 participants, with a prevalence of 47.7%. Patients in the severe group had a higher prevalence of doctor visits compared to other groups ($p<0.003$). Thyroid-stimulating hormone levels differed significantly according to disease severity (p -value). Older age at the onset was found to be a risk factor that decreases the severity of the disease. Lack of a family history of the disease was correlated with reduced disease severity. There was a difference between age at disease onset and having a chronic disease. Having a chronic disease increased the age at disease onset by 5.4 (confidence interval: 3.0-7.8) units. The age at the onset of the disease was older in patients who were non-alcohol users.

Conclusion: Certain factors, including age at disease onset, thyroid dysfunction, family history, and alcohol use, were found to influence the severity and onset of the disease. Patients in the severe group visit doctors more often than those in the mild or moderate groups. This may indicate that the severity of RLS leads to more frequent medical interventions or concerns.

Keywords: Chronic disease, nurses, prevalence, restless legs syndrome, thyroid-stimulating hormone, shift work

GİRİŞ

Huzursuz bacaklar sendromu (RLS), willis-ekbom hastalığı olarak da bilinir, bacakları hareket ettirme isteği veya ihtiyacı ile karakterize edilen, anormal hisler ile kendini gösteren kronik, ilerleyici bir hareket bozukluğudur¹⁻³. Şikayetler, akşam saatlerinde belirginleşir ve dinlenme veya hareketsiz durumlarda ortaya çıkar, yürümek ve bacakları hareket ettirmek kısmi veya tam bir rahatlama sağlar²⁻⁴. Hemşirelik personeline RLS prevalansı yaklaşık %25 olup, sendrom aynı zamanda vardiya çalışma bozukluğu ile ilişkilidir⁵. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha yaygın olduğu bildirilmiş ve hastaların %60-90'ında uyku bozuklukları mevcuttur⁶. RLS'nin tanısı için özel bir test bulunmamaktadır ve tanı, ilk kez Uluslararası RLS Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre konur ve son olarak 2014 yılında revize edilmiştir⁷. RLS, toplumda oldukça yaygın ve teşhis edilmemiş bir hastalıktır. RLS, primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer RLS, herhangi bir semptomatik nedeni olmayan idiyopatik bir durumdur. Sekonder RLS, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, gebelik, hipertansiyon, anemi, polinöropati, Sjögren sendromu, Parkinson hastalığı (PD), konjestif kalp yetmezliği, uyku apnesi sendromu, romatoid artrit veya multipl skleroz gibi bir nedene bağlı olarak gelişir⁸. RLS'nin patofizyolojisi, dopaminerjik sistem bozukluğu ve demir eksikliği üzerinde yoğunlaşmış olsa da hastalığın patofizyolojisi net bir şekilde açıklığa kavuşturulamamıştır⁹.

Sağlık çalışanları, uzun vardiya saatleriyle yoğun stres faktörleri (psikolojik ve fizyolojik şiddet) altında çalışmakta ve sıkça çağrıya çıkmaktadırlar. Çalışmalar, vardiya sisteminin çeşitli ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir¹⁰. RLS'nin uyku kalitesini düşürdüğü ve gündüz uykululuğu, uykusuzluk ve gündüz fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir¹¹. Uyku apnesi sendromu sıklıkla RLS ile ilişkilidir¹². Yeniden yapıcı uyku eksikliği, gündüz saatlerinde konsantrasyon, ruh hali ve genel bilişsel fonksiyon problemlerine yol açabilir.

RLS, uzun süre ayakta durma veya yürüme gereksinimi olan sağlık profesyonelleri için önemli bir sağlık sorunu olabilir. Uzun süreli ayakta durma, hızlı yürüme ve fiziksel aktivite ihtiyacı, RLS semptomlarının daha belirgin hale gelmesine neden olabilir. RLS'nin hemşireler için önemli bir sağlık problemi olup olmadığını anlamak, hemşirelerin bu hastalığın belirtileri ve etkileri konusunda farkındalıklarını artırmak, böylece hemşirelerin hastalara daha iyi destek sağlamalarına ve doğru yönlendirmelerine yardımcı olmak amaçlanmaktadır. Hemşirelerin RLS ile profesyonel performanslarını geliştirmelerine yardımcı olmak için etkili tedavi sağlamak hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, etik kurulundan onay almış (onay numarası: 2024/2024-14, tarih: 30.04.2024) ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre yapılmıştır. Çalışma retrospektif olduğundan, hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Çalışma Tasarımı ve Popülasyon

Bu gözlemsel çalışma, retrospektif ve kesitsel bileşenleri içermektedir. 1 Mayıs 2024 ile 1 Şubat 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi veya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi'nde çalışan 18-65 yaş arası tüm hemşireler değerlendirilmiştir. Toplamda 488 katılımcı değerlendirilmiş, bunlardan 233'ü RLS tanısı almıştır. RLS tanısı, 2014'te güncellenen IRLSSG kriterlerine göre konmuş ve RLS pozitif grup bu çalışmada incelenmiştir⁷. Ayrıca, tanı almış hastalar, IRLSSG tarafından geliştirilen şiddet ölçeği anketleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hemşireler ve RLS sıklığını artıran hastalıkları olanlar (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer

hastalıkları), sedatif ilaç kullananlar ve hamile kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada RLS şiddetinin sınıflandırması gerçekten de IRLSSG değerlendirme ölçeğine dayanmıştır; bu ölçek, RLS şiddetini değerlendirmede geçerliliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Bu ölçeğe göre puanlar şu şekilde sınıflandırılmıştır: hafif (1-10), orta (11-20), şiddetli (21-30) ve çok şiddetli (31-40)¹³.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerle yüz yüze görüşme yapılmış, anketin içeriği ve amacı kendilerine açıklanmış, ayrıca çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirme yapılmıştır. Anket, katılımcının adı alınmadan, aynı kişi (nöroloji uzmanı) tarafından uygulanmıştır. Tüm olguların ayaktan poliklinik takipleri sırasında elde edilen demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir.

Laboratuvar Parametreleri

Tüm kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığın ardından sabah saat 08:00-11:30 arasında antecubital venden (dirsek içi toplardamar) alınmıştır. Tiroid uyarıcı hormon (TSH), T4, vitamin B12 ve 25-OH vitamin D testleri için örnekler, Vacusera (İzmir, Türkiye) markalı jel ayırıcı biyokimya tüplerine alınmıştır. Pıhtılaşmanın ardından serum, 4000xg hızında 10 dakika santrifüj edilerek elde edilmiştir. Testler, santrifüjden sonraki 4 saat içinde, Roche Modular Analytics cobas 8000 Immunoassay Analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) cihazında rutin olarak ölçülmüştür. Hemogramlar, Vacusera (İzmir, Türkiye) markalı EDTA'lı tam kan örnekleri kullanılarak, Mindray BC-6200 (Shenzhen, Çin) otomatik hematoloji analizöründe Focusing Flow-DC yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi, IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normalliği, Kolmogorov-Smirnov testi, Q-Q grafikleri ve histogramlar ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (25.-75. persentil) olarak sunulmuştur. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki, ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli veriler arasındaki ilişki, Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde $p<0,25$ bulunan değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenerek RLS'nin gelişimi, şiddeti ve hastalık başlangıç yaşını etkileyen faktörler belirlenmiştir. Bağımsız değişkenler arasındaki etkileşim, varyans enflasyon faktörü kullanılarak değerlendirilmiştir. Model, yüksek korelasyon gösteren değişkenleri dışlamıştır. Verideki aykırı değerler, cook's değerleri gösterilerek incelenmiştir. Hosmer-Lemeshow uyum istatistiği, modelin uygunluğunu değerlendirmek için kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, ortalama yaşı $31,1\pm 8,0$ yıl olan ve %79,1'i kadın olan 488 katılımcı değerlendirilmiştir. Çalışmada 233 katılımcıya RLS tanısı konmuş olup, prevalans %47,7 olarak bulunmuştur. RLS pozitif olguların ortalama yaşı $31,4\pm 8,4$ yıl, RLS negatif olguların ortalama yaşı ise $30,8\pm 7,6$ yıl olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm katılımcılar	RLS (- (n=255)	RLS (+ (n=233)	p-değeri
Yaş (yıl)	31,1±8,0	30,8±7.6	31,4±8,4	0,517
Cinsiyet				
Kadın	386 (79,1)	193 (75,7)	193 (82,8)	0,052
Erkek	102 (20,9)	62 (24,3)	40 (17,2)	
Sigara kullanımı				
Evet	164 (33,6)	84 (32,9)	80 (34,3)	0,745
Hayır	324 (66,4)	171 (67,1)	153 (65,7)	
Alkol kullanımı				
Evet	86 (17,6)	48 (18,8)	38 (16,3)	0,466
Hayır	402 (82,4)	207 (81,2)	195 (83,7)	
Kronik hastalık				
Evet	93 (19,1)	43 (16,9)	50 (21,5)	0,197
Hayır	395 (80,9)	212 (83,1)	183 (78,5)	
İstatistiksel testler: Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, n (%), ortalama ± SS				
RLS: Huzursuz bacak sendromu, SS: Standart sapma				

Olguların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Değerlendirilen olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur.

RLS gelişimine ilişkin risk faktörleri, çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların cinsiyet ve kronik hastalık gibi demografik değişkenleri, RLS için bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmada değerlendirilen 233 RLS olgusunun yaş aralığı 20-64 yıl, ortalama yaşı ise $31,4\pm 8,4$ yıl olarak belirlenmiştir. Olguların 193'ü (%82,8) kadındı. Hastalığın başlangıç yaşı medyan değeri 25,0 (23-29) idi. Değerlendirilen olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

RLS hastalık şiddeti [medyan (n: 233; 25-75.) persentil] hafif 31 (%13,3), orta 121 (%51,9), şiddetli 77 (%33,0) ve çok şiddetli 4 (%1,7) olarak sınıflandırılmıştır.

RLS hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki analiz edilmiştir (Tablo 3). Şiddetli gruptaki hastaların, diğer gruplara kıyasla daha sık doktora başvurduğu gözlenmiştir. Post-hoc analizleri, doktor kontrol sıklığının orta ve şiddetli gruplarda farklı olduğunu göstermiştir ($p<0,003$). Hastalık şiddeti ile TSH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,04$). Post-hoc analiz, hafif grubun orta ve şiddetli gruplardan farklı olduğunu göstermiştir. Hafif gruptaki hastaların TSH düzeyleri diğer gruplara kıyasla daha düşüktü. Hastalık şiddeti ile diğer demografik ve klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sendromun şiddetiyle ilişkili faktörler değerlendirildi. Hastalığın geç başlangıç yaşının, hastalık şiddetini azaltan bir risk faktörü olduğu belirlendi [olasılık oranı (OO): 1,047; %95 güven aralığı (GA): 1,007-1,089, $p=0,02$]. Aile öyküsünün varlığı, hastalık şiddetini artıran bir risk faktörü olarak bulundu (OR: 1,808; %95 GA: 1,006-3,251; $p=0,04$). Hastalığın şiddeti, cinsiyet veya kronik hastalık varlığından etkilenmemiştir (Tablo 4).

Tablo 2. Huzursuz bacak sendromu hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi (n=233)

Özellikler	n (%) medyan (25-75 persentil)
Cinsiyet	
Kadın	193 (82,8)
Erkek	40 (17,2)
Yaş (yıl)	28,0 (26-33)
Kronik hastalık (evet)	50 (21,5)
Sigara kullanımı (evet)	80 (34,3)
Alkol kullanımı (evet)	38 (16,3)
Aile öyküsü (evet)	75 (32,2)
Doktor kontrolü (evet)	27 (11,6)
Tedavi (evet)	2 (0,9)
Üst ekstremitte tutulum (evet)	2 (0,9)
Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	25,0 (23-29)
Hemoglobin (g/dL)	12,9 (11,9-14,0)
Ferritin (ng/mL)	32,2 (15,6-57,1)
TSH (μ U/mL)	1,7 (1,2-2,5)
T4 (ng/dL)	1,2 (1,1-1,4)
BUN (mg/dL)	22,0 (18,1-27,0)
Kreatin (mg/dL)	0,7 (0,6-0,8)
B12 vitamini (pg/mL)	324 (256-402,5)
D vitamini (ng/mL)	19,4 (12,3-26,0)
TSH: Tiroid uyarıcı hormon, T4: Tiroksin, BUN: Kan üre azotu	

Tablo 3. RLS gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Huzursuz bacak sendromu şiddeti				p-değeri
	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli	
Yaş	27,0 (25-38)	28,0 (26-36)	28,0 (26-30)	37,5 (26,75-51,25)	0,459
Cinsiyet					
Kadın	27 (87,1)	98 (81,0)	65 (84,4)	3 (75,0)	0,704
Erkek	4 (12,9)	23 (19,0)	12 (15,6)	1 (25,0)	
Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	25,0 (24-35)	25,0 (23-30)	25 (23-28)	26,0 (20,75-38,0)	0,575
Aile öyküsü					
Evet	10 (32,3)	32 (26,4)	31 (40,3)	2 (50,0)	0,156
Hayır	21 (67,7)	89 (73,6)	46 (59,7)	2 (50,0)	
Doktor kontrolü					
Evet	1 (3,2)	8 (6,6)	17 (22,1)	1 (25,0)	0,003
Hayır	30 (96,8)	113 (93,4)	60 (77,9)	3 (75,0)	
Tedavi					
Evet	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	0 (0,0)	0,246
Hayır	31 (100,0)	121 (100,0)	75 (97,4)	4 (100,0)	
Üst ekstremitte tutulum					
Evet	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	0 (0,0)	0,246
Hayır	30 (100,0)	120 (100,0)	75 (97,4)	4 (100,0)	
Sigara kullanımı					
Evet	14 (45,2)	38 (31,4)	28 (36,4)	0 (0,0)	0,255
Hayır	17 (54,8)	83 (68,6)	49 (63,6)	4 (100,0)	
Alkol kullanımı					
Evet	6 (19,4)	18 (14,9)	14 (18,2)	0 (0,0)	0,829
Hayır	25 (80,6)	103 (85,1)	63 (81,8)	4 (100,0)	
Kronik hastalık					
Evet	9 (29,0)	21 (17,4)	18 (23,4)	2 (50,0)	0,167
Hayır	22 (71,0)	100 (82,6)	59 (76,6)	2 (50,0)	
Hemoglobin (g/dL)	12,7 (11,5-14,2)	13,0 (12,2-13,9)	12,5 (11,7-14,0)	13,2 (12,9-15,1)	0,433
Ferritin (ng/mL)	31,1 (14,5-57,7)	38,4 (18,4-58,5)	25,6 (13,6-59,5)	26,6 (18,8-180,3)	0,252
TSH (µIU/mL)	1,3 (1,1-1,6)	1,9 (1,2-2,7)	1,8 (1,2-2,3)	1,5 (1,1-1,6)	0,04
T4 (ng/dL)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	1,1 (0,5-1,3)	0,734
BUN (mg/dL)	24,1 (20-28)	21,7 (17,9-26,0)	22,2 (18,2-27,7)	27,3 (15,7-40,2)	0,340
Kreatin (mg/dL)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,7-1,0)	0,803
B12 vitamini (pg/mL)	331 (256-417)	298 (234-386,5)	334 (279-418)	320 (223,2-482,0)	0,246
D vitamini (ng/mL)	18,4 (13,9-24,0)	19,8 (13,2-26,0)	19,7 (10,8-26,4)	23,5 (13,3-41,1)	0,721
Fisher'in kesin testi, Kruskal-Wallis testi, n (%), medyan (25.-75. persentil)					
RLS: Huzursuz bacak sendromu, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, T4: Tiroksin, BUN: Kan üre azotu					

Hastalığın başlangıç yaşı ile kronik hastalık varlığı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Kronik hastalığı olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı, olmayanlara göre daha yüksekti ($32,0 \pm 11,3$; $26,5 \pm 6,4$; $p=0,005$). Kronik hastalık varlığı, hastalığın başlangıç yaşını 5,4 birim artırmıştır (%95 GA: 2,986-7,819; $p<0,001$). Alkol kullanımı ile hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Alkol kullanmayan hastalarda hastalık başlangıç yaşı daha yüksek saptanmıştır ($28,2 \pm 8,3$; $25,3 \pm 6,2$; $p=0,046$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

RLS patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamıştır; ancak, merkezi sinir sistemi içinde dopamin düzeylerinde lokalize bir azalma, hiperadrenajik bir durumu tetikleyerek önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, 233 katılımcıya RLS tanısı konmuş olup, prevalans %47,7 olarak bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşının ileri olması, hastalık şiddetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, aile öyküsünün varlığı da hastalık şiddetini azaltan bir etmen olarak görülmektedir. Bununla

Tablo 4. Sendrom şiddeti ile ilişkili faktörler

Özellikler	Çok değişkenli analiz-enter yöntemi		Çok değişkenli analiz – ileri yöntem: LR (olasılık oranı) yöntemi	
	OR (95% GA)	p-değeri	OR (95% GA)	p-değeri
Hastalığın başlangıç yaşı	1,047 (1,007-1,089)	0,02	1,041 (1,002-1,081)	0,03
Aile öyküsü (ref: evet)	1,808 (1,006-3,251)	0,04	1,909 (1,071-3,403)	0,02
Cinsiyet (ref: kadın)	1,103 (0,523-2,328)	0,796	-	-
Kronik hastalık (ref: evet)	0,668 (0,333-1,341)	0,256	-	-

İleri LR ve enter yöntemleri lojistik regresyon analizi için kullanılmıştır.
 Enter modeli: Hosmer Lemeshow testi p= 0,978, Cox Et Snell R²= 0,043, Nagelkerke R²= 0,059, -2 Log Likelihood= 290,756
 İleri LR modeli: Hosmer Lemeshow testi p= 0,708, Cox Et Snell R²= 0,037, Nagelkerke R²= 0,051, -2 Log Likelihood= 292,163
 OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı, LR: Likelihood oranı

Tablo 5. Hastalık başlangıç yaşıyla ilişkili faktörler

Özellikler	Standartlaştırılmamış katsayı B	Std. hata	Standartlaştırılmış katsayı beta	t	p-değeri	95% GA
Alkol kullanımı	2,864	1,363	0,132	2,101	0,037	0,179-5,549
Kronik hastalık	5,402	1,226	0,276	4,405	0,000	2,986-7,819

GA: Güven aralığı, Std: Standart

birlikte, alkol kullanımı ve kronik hastalık varlığı, hastalık başlangıç yaşını etkilemiştir; alkol kullanmayan ve kronik hastalığı bulunan bireylerde, hastalık daha ileri yaşta başlamıştır. TSH düzeylerinin, hastalık şiddet grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunması, tiroid fonksiyonlarının RLS'nin gelişimi veya ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, hastalığın ilerlemesi ve şiddetini anlamada demografik, yaşam tarzı ve klinik faktörlerin önemine vurgu yapmakta; bu da gelecekteki tedavi ve yönetim stratejilerinin şekillenmesine katkı sağlayabilir.

Hemşirelerde RLS prevalansı yaklaşık %25⁵ olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada RLS, 233 katılımcıda tespit edilmiş olup, prevalans %47,7 idi. Bulgularımız, katılımcıların yaklaşık yarısında RLS (+) bulunduğunu ve bunların üçte birinin şiddetli veya çok şiddetli RLS'ye sahip olduğunu göstermiştir. Japonya'da kadın hemşireler ve ebeler arasında vardiya düzeni, kronotip ve RLS'nin uyku kalitesine etkisini araştıran bir çalışmada, RLS ve huzursuz bacak hareketi prevalansları sırasıyla %2,5 ve %15,5¹⁴ olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada, RLS'nin yoğun bakım hemşirelerinde yorgunluğa katkıda bulunan önemli bir etken olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, bazı çalışmalar yorgunluğun da RLS gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Bu iki durum arasındaki ilişki bireysel farklılıklar gösterebilir; her bir vakada farklı neden-sonuç ilişkileri olabilir¹⁵. Norveç'te Waage ve ark.¹⁶ yapılan bir çalışmada, hemşirelerde RLS prevalansı %12,4, genel prevalans ise %26,8 bulunmuş ve bu değerler önceki çalışmalardan daha yüksek çıkmıştır. Ülkeler arasındaki hemşire-hasta oranı politikalarındaki farklılıklar, iş stresi, tükenmişlik sendromu ve RLS gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir.

Bu durum, çalışma koşullarının iyileştirilmesi ve sağlık politikalarındaki farklılıkların giderilmesiyle, hemşirelerde RLS ve ilişkili sorunların azaltılabileceğini göstermektedir. Şiddetli gruptaki hastalar, diğer gruplara göre daha sık doktora gitmiştir.

Bu bulgu, hastalık şiddetinin daha sık tıbbi müdahale veya sağlık hizmeti ihtiyacıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Post-hoc analizleri, orta ve şiddetli gruplar arasında doktor ziyareti sıklığında anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Allen ve ark¹⁷, RLS hastalarının çalışmaya katılmadan önceki 3 aylık dönemdeki tıbbi başvurularını incelemişlerdir. Bu 3 aylık süreçte, birincil RLS hastalarının %57,6'sı en az bir kez birinci basamak hekimine veya pratisyen hekime başvurmuş olup, bu başvuruların %36,4'ü RLS ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, RLS hastalarının %64,1'i en az bir kez birinci basamak hekimine gitmiş ve bu başvuruların %44'ü RLS ile ilişkili olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, birincil RLS hastalarının %29,8'i uzman hekim ziyaretinde bulunmuş (%31,2'si RLS ile ilgili), bu oran RLS hastalarında %36,6 olup, %37,5'i RLS ile ilişkili ziyaretlerdir. RLS'ye bağlı ilaç kullanımı ve sağlık hizmeti maliyetleri, semptom şiddetiyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur¹⁷.

Sekonder RLS formunda, yani en sık görülen tipte, tabloya sıklıkla şu klinik durumlar eşlik eder: demir eksikliği, gebelik, son dönem böbrek yetmezliği (üremi), tiroid fonksiyon bozuklukları, parkinsonizm, depresyon, romatoid artrit, fibromiyalji, diyabetes mellitus ve multipl skleroz^{6,18-25}. Bu çalışmada, hastalık şiddeti ile TSH düzeyi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark, tiroid fonksiyonları ile RLS şiddeti arasında potansiyel bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Ancak, her iki grupta da hipotiroidi hastası bulunmamıştır. Düşük TSH düzeyleri, daha şiddetli semptomlarla ilişkili olabilir veya tiroid fonksiyon bozukluğu, RLS semptomlarının şiddetine katkıda bulunan bir etken olabilir. Post-hoc analiz, hafif grubun orta ve şiddetli gruplardan farklı olduğunu göstermiştir; bu durum TSH düzeylerinin RLS şiddetinin belirlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ahmed ve ark.²⁶, RLS hastalarında hipotiroidi prevalansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, Tan ve ark.²⁷, tiroid hastalığı olan bireyler ile normal popülasyon arasında RLS prevalansı açısından anlamlı fark bulmamıştır. Başka bir çalışmada ise, RLS (+) hastalarda serum TSH düzeylerinin ve subklinik hipotiroidi sıklığının, RLS (-) bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir²⁸. Bu bulgular, tiroid hormonları ile dopaminerjik sistem arasındaki dengesizliğin, primer RLS gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, bu bulgular RLS'nin klinik değerlendirmesinde tiroid fonksiyonlarının dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Parathormon (PTH), kalsiyum, fosfat veya vitamin D'den ziyade PD RLS semptomlarıyla ilişkilidir ve bu ilişki, hastanın motor semptomlarından bağımsızdır. Vitamin D, bacaklardaki huzursuzluğu hafifletebilir, bu da PD hastalarında RLS'nin patofizyolojisi ve tedavisi açısından gelecekteki olası bağlantılara işaret etmektedir. PTH'nin ağrı algısının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmekte olup, hiperparatiroidizm üzerine yapılan çalışmalarda, yüksek PTH düzeylerinin RLS semptomlarını artırmaya veya başlatmaya gösterilmiştir²⁹. Tiroid disfonksiyonunun klinik olarak saptanması ve tedavi edilmesi kolay olduğundan, bu durum RLS Bu çalışmada ayrıca sendromun şiddetiyle ilişkili faktörler de değerlendirilmiştir.

Hastalığın geç başlangıç yaşı, hastalık şiddetini azaltan bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Aile öyküsünün olmaması, hastalık şiddetini azaltan bir başka faktör olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve kronik hastalık varlığı, hastalık şiddeti açısından bağımsız risk faktörleri değildir. Kronik hastalığı olan bireylerde, hastalık başlangıç yaşı daha ileri bulunmuştur. Kronik hastalık varlığı, hastalığın başlangıç yaşını 5,4 birim artırmıştır. Alkol kullanımı ile hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı fark bulunmuş; alkol kullanmayan bireylerde hastalık daha geç yaşta başlamıştır. Geng ve ark.²⁸, RLS ve sağlıklı gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı fark bulmamıştır. Sekonder RLS formunda, başlangıç yaşı geç, seyir ise daha hızlıdır³⁰⁻³². Alkol detoksifikasyonu sürecindeki hastaların %22'sinde RLS görülmektedir. Opioid detoksifikasyonu sırasında RLS, alkol detoksifikasyonuna kıyasla daha şiddetli seyretilmektedir^{3,33}.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardır. İlk olarak, geriye dönük ve anket temelli tasarım, mevcut kayıtlara ve katılımcıların hatırlamalarına dayanıyordu; bu da bilgi ve hatırlama yanlılıklarına yol açabilir ve bildirilen semptomların ve maruziyetlerin doğruluğunu etkileyebilir.

İkinci olarak, çalışma yalnızca İstanbul'daki iki üçüncül hastanede yapılmış ve katılım gönüllüydü, bu da seçim yanlılığına neden olabilir ve bulguların diğer bölgelerde veya sağlık kurumlarında genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Üçüncü olarak, çok değişkenli analizler kullanılmış olmasına rağmen, demir düzeyleri, iş stresi veya yaşam tarzı değişkenleri gibi ölçülmeyen faktörlerden kaynaklanan kalıntı karışıklıkların dışlanması mümkün değildir. Son olarak, gözlemsel bir çalışma olduğundan, yalnızca ilişkiler çıkarılabilir, nedensel ilişkiler çıkarılamaz.

SONUÇ

RLS, klinik değerlendirmede göz ardı edilmemesi gereken nörolojik bir duyu-motor bozukluktur. Hastalığın başlangıç yaşı, tiroid fonksiyon bozukluğu, aile öyküsü ve alkol kullanımı gibi belirli faktörlerin, hastalığın şiddetini ve başlangıcını etkilediği bulunmuştur. Bulgular, şiddetli gruptaki hastaların, hafif veya orta gruptaki hastalara kıyasla daha sık doktora başvurduğunu göstermektedir. Bu durum, hastalık şiddetinin daha sık tıbbi müdahalelere veya endişelere yol açabileceğini düşündürmektedir. RLS tanısı önceden konmuş hastalarda, tiroid fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi gerektiği, hipotiroidi ve/veya hipertiroidi durumunun belirlenmesi önemlidir. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan bireylerde RLS'ye daha fazla dikkat edilmesi, bu sendromun önlenmesi veya tedavi edilmesi açısından önemlidir. Tiroid bezi hastalıklarında, dopamin seviyeleri dengesizleşebilir ve bu da RLS'yi tetikleyebilir. Bu testler, düşük maliyetli, yaygın olarak bulunan ve tüm sağlık kurumlarında, birincil bakım dahil olmak üzere yapılabilecek umut verici parametrelerdir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, etik kurulundan onay almış (onay numarası: 2024/2024-14, tarih: 30.04.2024) ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine göre yapılmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğundan, hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

- Nanayakkara B, Di Michiel J, Yee BJ. Restless legs syndrome. *Aust J Gen Pract.* 2023;52:615-21.
- Chenini S, Barateau L, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome: from clinic to personalized medicine. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179:703-14.
- Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2025;21:137-52.
- Talaia AM, Elnahhas A, Talaia NM, Abdelaal A. Prevalence of restless legs syndrome in adults with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sleep Med.* 2024;119:258-66.
- Kristoffersen ES, Pallesen S, Waage S, Bjorvatn B. The long-term effect of work schedule, shift work disorder, insomnia and restless legs syndrome on headache among nurses: a prospective longitudinal cohort study. *Cephalalgia.* 2024;44:3331024231226323.
- Khachatryan SG, Ghahramanyan L, Tavadyan Z, Yeghiazaryan N, Attarian HP. Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *J Clin Sleep Med.* 2020;16:409-14.
- Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15:860-73.
- Vlasie A, Trifu SC, Lupuleac C, Kohn B, Cristea MB. Restless legs syndrome: an overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23:185.
- Antelmi E, Mogavero MP, Lanza G, Cartella SM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, et al. Sensory aspects of restless legs syndrome: clinical, neurophysiological and neuroimaging perspectives. *Sleep Med Rev.* 2024;76:101949.
- Massey TH, Robertson NP. Restless legs syndrome: causes and consequences. *J Neurol.* 2020;267:575-7.
- Yaseen M, Jarullah FA, Yaqoob S, Shakeel HA, Maqsood H, Naveed S. Association of quality of life, anxiety, and depression with restless leg syndrome in the hemodialysis patients. *BMC Res Notes.* 2021;14:284.
- Pistorius F, Geisler P, Wetter TC, Crönlein T. Sleep apnea syndrome comorbid with and without restless legs syndrome: differences in insomnia specific symptoms. *Sleep Breath.* 2020;24:1167-72.
- Sharon D, Allen RP, Martinez-Martin P, Walters AS, Ferini Strambi L, Högl B, et al. Validation of the self-administered version of the international restless legs syndrome study group severity rating scale - The sIRLS. *Sleep Med.* 2019;54:94-100.
- Uekata S, Kato C, Nagaura Y, Eto H, Kondo H. The impact of rotating work schedules, chronotype, and restless legs syndrome/willis-ekbom disease on sleep quality among female hospital nurses and midwives: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud.* 2019;95:103-12.
- Ameri M, Mirhosseini S, Basirinezhad MH, Ebrahimi H. Prevalence of restless legs syndrome and its relationship with fatigue in critical care nurses. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25:1275-9.
- Waage S, Pallesen S, Moen BE, Bjorvatn B. Restless legs syndrome/willis-ekbom disease is prevalent in working nurses, but seems not to be associated with shift work schedules. *Front Neurol.* 2018;9:21.
- Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord.* 2011;26:114-20.
- Mendes A, Silva V. Possible etiologies of restless legs syndrome in pregnancy: a narrative review. *Sleep Sci.* 2022;15:471-9.
- Earley CJ, Jones BC, Ferré S. Brain-iron deficiency models of restless legs syndrome. *Exp Neurol.* 2022;356:114158.
- Minar M, Kosutzka Z, Danterova K, Gmitterova K, Straka I, Kusnirova A, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: relationship with quality of life and medication. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123:55-60.
- An T, Sun H, Yuan L, Wu X, Lu B. Associations of anxiety and depression with restless leg syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2024;15:1366839.
- Gemignani F. Irritable bowel syndrome, restless legs syndrome, small fiber neuropathy, and fibromyalgia. *Sleep Med.* 2021;83:4.
- Padhan P, Maikap D, Pathak M. Restless leg syndrome in rheumatic conditions: its prevalence and risk factors, a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:1111-9.
- Demir S, Kucuk A, Altas M, Cure E. Restless leg syndrome and sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis and its relation with anemia parameters. *acta medica (Hradec Kralove).* 2021;64:137-44.
- Akın S, Bölük C, Türk Börü Ü, Taşdemir M, Gezer T, Şahbaz FG, et al. Restless legs syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2019;13:87-91.
- Ahmed N, Kandil M, Elfil M, Jamal A, Koo BB. Hypothyroidism in restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2021;30:e13091.
- Tan EK, Ho SC, Eng P, Loh LM, Koh L, Lum SY, et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10:149-51.
- Geng C, Yang Z, Kong X, Xu P, Zhang H. Association between thyroid function and disease severity in restless legs syndrome. *Front Neurol.* 2022;13:974229.
- Marano M, Pozzilli V, Magliozzi A, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A, et al. Leg restlessness and hyperparathyroidism in Parkinson's disease, a further clue to RLS pathogenesis? *Front Neurol.* 2023;14:1113913.
- Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, Videnovic A, Berger K, Ferri R, et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:80.
- Chenini S, Delaby C, Rassu AL, Barateau L, Vialaret J, Hirtz C, et al. Hepcidin and ferritin levels in restless legs syndrome: a case-control study. *Sci Rep.* 2020;10:11914.
- Petramfar P, Jankovic J. Medication refractory restless legs syndrome: real-world experience. *J Neurol Sci.* 2024;463:123121.
- Wipper B, Cooke MP, Winkelman JW. Prevalence of current restless legs syndrome symptoms among patients treated with buprenorphine/naloxone for opioid use disorder. *Nat Sci Sleep.* 2023;15:851-9.



Ficus Carica Lateksinin SH-SY5Y Nöroblastoma Kanser Hücreleri ve L929 Fibroblast Hücreleri Üzerine Etkileri

The Effects of Ficus carica Latex on SH-SY5Y Neuroblastoma Cells and L929 Fibroblast Cells

✉ Burcu ALTUNTAŞ¹, ✉ Aylin AYDIN², ✉ Rüstem Anıl UĞAN²

¹Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Erzurum, Türkiye

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

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Ficus carica bitkisinden elde edilen lateksin, SH-SY5Y nöroblastoma hücreleri üzerindeki antikanser etkisi ile L929 fibroblast hücreleri üzerindeki yara iyileştirici potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ficus carica lateksinin etkileri *in vitro* olarak incelenmiştir. L929 hücrelerinde oluşturulan yapay yara modeli, 1-1000 µg/mL Ficus carica lateks ile işlenmiş, 0. ve 48. saatlerde mikroskopik olarak yara alanları ölçülmüştür. SH-SY5Y hücrelerinde MTT testi uygulanarak hücre canlılığı ve IC₅₀ değeri belirlenmiştir.

Bulgular: Ficus carica lateks L929 hücrelerinde 5 µg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda proliferasyona bağlı yüksek yara iyileşmesi sağlamıştır. Ayrıca Ficus carica lateks SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde 1-50 µg/mL arası düşük dozlarda sitotoksik etki göstermemiş, ancak 100 µg/mL ve 1000 µg/mL gibi yüksek dozlarda sitotoksiste gözlemlenmiştir.

Sonuç: Ficus carica lateks, düşük dozlarda bile yara iyileşmesini anlamlı şekilde teşvik etmiş ve bu etkisi özellikle proliferasyon artışıyla desteklenmiştir. Öte yandan, nöroblastoma hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, Ficus carica lateks yüksek dozlarda belirgin sitotoksik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, Ficus carica lateksinin yara iyileşmesi açısından potansiyel bir tedavi ajanı olabileceğini, ancak nöroblastoma gibi kanser hücreleri üzerinde doz-kontrollü kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Ficus carica lateksi, SH-SY5Y, L929, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the anticancer effect of latex obtained from Ficus carica on SH-SY5Y neuroblastoma cells and its wound healing potential on L929 fibroblast cells.

Materials and Methods: The effects of Ficus carica latex were investigated *in vitro*. A scratch wound model was created on L929 cells and treated with 1-1000 µg/mL of Ficus carica latex. Microscopic images were taken at 0 and 48 hours to measure the wound areas. In SH-SY5Y cells, cytotoxicity was assessed using the MTT assay, and the IC₅₀ value was determined.

Results: Ficus carica latex promoted significant wound healing in L929 cells, particularly at concentrations of 5 µg/mL and above, associated with increased proliferation. In SH-SY5Y cells, no cytotoxic effects were observed at 1-50 µg/mL, whereas cytotoxicity was evident at 100 µg/mL and 1000 µg/mL.

Conclusion: Ficus carica latex significantly promoted wound healing even at low doses, mainly by enhancing cell proliferation. On the other hand, it exhibited marked cytotoxic effects on neuroblastoma cells at high doses. These findings suggest that Ficus carica latex could be a potential therapeutic agent for wound healing but should be used in a dose-controlled manner for cancer cells like neuroblastoma.

Keywords: Anticancer, Ficus carica latex, SH-SY5Y, L929, wound healing

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rüstem Anıl UĞAN, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

E-posta: anil.ugan@atauni.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4837-2343

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Altuntaş B, Aydın A, Uğan RA. The effects of Ficus carica latex on SH-SY5Y neuroblastoma cells and L929 fibroblast cells. Nam Kem Med J. 2025;13(4):403-410



©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

Nöroblastomlar, sempatik sinir sisteminin progenitör hücrelerinden oluşan malign solid tümörlerdir¹. Nöroblastom, çocuklarda meydana gelen tüm kanserlerin yaklaşık %7-10'undan sorumludur ve öncelikle bebekleri ve küçük çocukları etkiler. Tüm pediyatrik malignitelerin yaklaşık %8-10'unu temsil eder ve tahmini insidansı 7000 canlı doğumda bir olgudur.²⁻⁴. Nöroblastom, tipik olarak hastalık spesifik semptomlar göstermeyen bir kanser tipidir. Semptomlar genellikle tümör büyüdüğünde ve çevre organları sıkıştırmaya başladığında veya metastaz meydana geldiğinde ortaya çıkar¹. Tedavinin amacı, hastanın sağlığını tamamen geri kazanmak iken, hastalık seyri veya tedavi sırasında gelişebilecek yan etkileri minimize etmektir. Bakım, hastalığın evresini, belirgin klinik özellikleri ve durumun tekrarlama olasılığını yansıtacak şekilde uyarlanır. Bazı durumlarda, tümörün cerrahi eksizyonu yeterli olabilirken, diğerleri ilaç tedavisi ve radyasyon tedavisi gibi ek müdahalelere ihtiyaç duyabilir. Tekrarlama riski yüksek olan hastalar için, bu tedavilere ek olarak otolog kök hücre transplantasyonu ve antikör bazlı immünoterapi de uygulanır¹.

Ficus (Moraceae) cinsi, çiçekli bitkilerin en kapsamlı gruplarından biri olarak sıralanır ve dünya çapında yaklaşık 800 türden oluşur^{5,6}. Bu türler, hem ekonomik değerleri hem de besinsel katkıları nedeniyle takdir edilen kritik genetik varlıklardır⁷. *Ficus carica*'nın iyileştirici özellikleri, Ayurveda, Unani ve Siddha gibi geleneksel tıbbi uygulamalarda tanınmıştır. Bu tür, diyabet gibi metabolik durumlar, astım, öksürük gibi solunum rahatsızlıkları ve karaciğerle ilgili sorunlar, ülser ve kusma gibi gastrointestinal sorunlar, adet ağrısı gibi üreme bozuklukları ile skabies, gonore ve diğer cilt durumları gibi enfeksiyöz ve dermatolojik hastalıkların geniş bir spektrumunun yönetiminde geleneksel olarak kullanılmıştır⁸. *Ficus carica*, hafif purgatif, diüretik ve ekspektoran etkileri nedeniyle Unani tıbbında terapötik öneme sahiptir ve karaciğer ve dalak durumlarındaki tıkanıklıkları ve enflamasyonu hafifletmek için kullanılır⁸. *Ficus* türlerinde bulunan lateks, tıbbi özellikleri nedeniyle uzun zamandır dikkat çekmiştir ve ilaç olarak kullanılmıştır⁹. Antiseptik ve anti-enflamatuvar özelliklerine bağlı olarak, siğil, çiban¹⁰ ve dermatit¹¹ gibi cilt rahatsızlıklarının tedavisinde topikal olarak uygulanır. Tarihsel olarak, lateks kuduz köpek ısırıkları, yılan ve akrep sokmaları için yara iyileştirici ajan olarak kullanılmış ve ayrıca arı sokmaları ve sert şişliklerin tedavisinde kullanılmıştır¹². Lateks, çeşitli dermatolojik durumların tedavisi için çeşitli karışımlarda uygulanmıştır¹². *Ficus carica* üzerindeki fitokimyasal çalışmalar, çeşitli bitki dokularının, özellikle lateksin yanı sıra yapraklar, meyveler ve köklerin, fitosteroller, antosiyaninler, fenolik türevler, amino ve organik asitler, yağ asitleri, alifatik alkoller, uçucu bileşikler, hidrokarbonlar ve çeşitli ikincil metabolitler dahil izole edilmiş biyoaktif bileşikler içerdiğini ortaya koymuştur¹³. Literatüre göre, *Ficus carica* lateksinin (FCL) antikanser özelliklerini araştıran sayısız çalışma vardır. Bu çalışmalar, FCL'nin gastrik¹⁴, beyin¹⁵,

serviks¹⁶, meme, karaciğer kanseri ve akut miyeloid lösemi¹⁷ gibi kanserlerde antiproliferatif etkilerini göstermektedir. Bu, FCL'nin geleneksel kullanımına ek olarak kanser tedavisinde umut verici bir ajan olduğunu önermektedir. Bu çalışmada, yara iyileşmesindeki geleneksel kullanımına dayanarak, FCL'nin L929 fibroblast hücre hattı üzerindeki yara iyileşme destekleyici etkilerini literatüre yeni içgörüler sağlamak amacıyla araştırmak amaçlanmıştır; ayrıca, birçok kanser çalışmasında antiproliferatif etkileri gösterildiği için, FCL'nin SH-SY5Y nöroblastom hücre hattı üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkilerini ilk kez değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, FCL'nin sitotoksik ve yara iyileşme etkileri, SH-SY5Y insan nöroblastom ve L929 fibroblast hücre hatlarında *in vitro* olarak araştırılmıştır. FCL'den, (aydindansoframa.com, Aydın, Türkiye) elde edilmiştir. Tedarikçinin açıklamasına göre: lateks, Eylül ayında Aydın bölgesindeki olgunlaşmamış incir meyvelerinin saplarından toplanmış, kehribar rengi viallerde vial başına 3 mL olarak saklanmıştır. Tüm deneyler, çalışma içinde tutarlılık sağlamak için aynı partiden malzeme kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma yapıldıkça kadar, FCL +2-4 °C'de saklanmıştır. FCL, eppendorf tüplerine 100 mg olarak tartılmış ve 10.000 µg/mL konsantrasyonunda stok solüsyon hazırlamak için 10 mL Roswell Park Anı Enstitüsü (RPMI) medium (Thermo Fisher Scientific, Gibco) eklenmiştir. Solüsyon, 0,22 µm gözenek boyutlu politetrafloroetilen filtre kullanılarak sterilize edilmiştir. Elde edilen stok solüsyon, sonraki seyreltmeler için kullanılmış ve kullanılmayan kısım -80 °C'de saklanmıştır. Bu stok solüsyonun seri seyreltmeleri, tüm hücre kültürü deneyleri için kullanılan 1, 2, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarını elde etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada seçilen konsantrasyon aralığı, farklı hücre hatlarında FCL'nin değerlendirilmesi için daha önce rapor edilen konsantrasyonlara dayanmaktadır. Gerçekten de, literatür, FCL'nin çeşitli hücre hatlarında 25 ila 100 µg/mL aralığındaki konsantrasyonlarda sitotoksik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur¹⁸. Potansiyel non-spesifik sitotoksiteyi değerlendirmek ve yanıt eğrisinin üst sınırını tanımlamak için ek bir yüksek konsantrasyon (1000 µg/mL) dahil edilmiştir. Hücrelerde potansiyel doz-yanıt ilişkisinin detaylı bir incelemesini sağlamak için hem düşük hem de yüksek konsantrasyonları kapsayan geniş bir aralık seçilmiştir. Çalışma, Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu'ndan (ATCC) ticari olarak daha önce elde edilmiş ve Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı stoklarında mevcut olan hücreler kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve aynı laboratuvar koşullarında kültürlendirilmiştir. Hücreler, tüm deneyler için 12-15 pasaj sayısında kullanılmıştır. Hücre hattının autentikasyonu, dağıtım öncesi ATCC tarafından kısa tandem tekrar (STR) profillemeye kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Laboratuvarımızda ek autentikasyon yapılmamıştır. FCL'nin SH-SY5Y hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi değerlendirilmiş, L929 hücreleri

üzerindeki yara iyileşme destekleyici etkileri analiz edilmiştir. Çalışmada herhangi bir canlı varlıktan elde edilmiş hücre yoktur. Hücreler ticari olarak satın alınmıştır. Bu nedenle, bilgilendirilmiş onam ve etik komite onayı gerekmemektedir. Hücre kültürü için, L929 hücrelerini çoğaltmak için %10 FBS (Gibco), %1 penisilin, streptomisin ve amfoterisin B (Gibco) içeren RPMI 1640 medium kullanılmıştır. SH-SY5Y hücreleri aynı oranda Kaighn tarafından modifiye edilmiş Ham F-12 ortamı (Thermo Fisher Scientific, Gibco) kültürlendirilmiştir. Hücre proliferasyonunu ve viabilitesini desteklemek için standart protokoller uygulanmıştır; hücrelerin inkübasyonu, %5 CO₂ nemli atmosferde 37 °C'de gerçekleştirilmiş, kültür medyası her 48 saatte bir yenilenmiştir. Konflüansa ulaştıktan sonra, monokatman oluşturan hücreler fosfat tamponlu salin (PBS) (Thermo Fisher Scientific, Gibco) ile yıkanmış, tripsin kullanılarak ayrılmış, santrifüj edilmiş, taze mediumda resuspende edilmiş ve yeni kültür flasklarına aktarılmıştır. Canlı ve ölü hücreler %0,4 tripan mavi boyama ile ayırt edilmiş ve hücre sayımları Thoma sayım lamı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücreler, SH-SY5Y sitotoksikite testleri için 96-kuyucuklu plakalarda kuyu başına 5×10^3 hücre yoğunluğunda ve L929 hücrelerini kullanan yara iyileşme testi için 12-kuyucuklu plakalarda kuyu başına 1×10^6 hücre yoğunluğunda ekilmiştir. Tüm prosedürler, FCL'nin hücreler üzerindeki biyolojik etkilerinin güvenilir analizini sağlamak için dikkatle gerçekleştirilmiştir. 1 mL başına hücre sayısı, formül kullanılarak hesaplanmıştır: hücre sayısı (1 mL'de) = $n (0,1 \text{ mm}^3\text{'te sayılan hücre sayısı}) \times \text{seyreltme faktörü}) \times 10^4$.

MTT Sitotoksikite Testi

MTT testi, canlı hücrelerin MTT'yi çözünmez formazan kristallerine dönüştürme fonksiyonuna dayanır. MTT testinde, SH-SY5Y hücreleri, FCL maruziyeti olmayan kontrol grubu ve 1, 2, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında FCL ile tedavi edilen gruplar dahil olmak üzere deney gruplarına ayrılmıştır. SH-SY5Y hücreleri, FCL'nin (1-1000 µg/mL) bir aralığına maruz bırakılmış ve 24 saat inkübe edilmiştir. Sonrasında, tüm kuyulara 100 µL medium ve 10 µL MTT reaktifi (Acros Organics, Çin) uygulanmış, inkübasyon 37 °C'de 4 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Medium daha sonra aspire edilmiş ve formazan birikimleri 100 µL dimetil sülfoksit (Interlab, Türkiye) içinde çözülmüştür. Bir enzim bağlantılı immünosorbent testi okuyucu (Multiscan Sky, Thermo, Singapur) kullanılarak, 570 nm'de optik yoğunluk hücre viabilitesini belirlemek için kullanılmıştır. Viabilite yüzdeleri, tedavi edilmemiş kontrol grubuna göre hesaplanmış (% hücre viabilitesi = $(\text{örnek absorbanansı}) / (\text{ortalama kontrol absorbanansı}) \times 100$) ve çubuk grafikler GraphPad Prism 6 yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur. Aynı veriler IC₅₀ analizi gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Böylece, IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 6'da "log (inhibitör) vs. normalleştirilmiş yanıt" denklemi kullanılarak hesaplanmıştır, bu üç parametrelili lojistik regresyon modeline

karşılık gelir (Hill eğimi -1 olarak sabitleştirilmiştir). Veriler eğri uydurmadan önce normalleştirilmiş ve IC₅₀ değerleri %95 güven aralıkları ile en iyi uyum tahminleri olarak rapor edilmiştir. Log konsantrasyon ve viabilite arasındaki ilişki bir çizgi grafik olarak çizilmiştir.

Yara İyileşme Testi

Yara kapatma testi, hücre migrasyonunu ve yara kapanmasını değerlendirmek için L929 fibroblast hücre hattı üzerinde uygulanmıştır. Hücreler, 12-kuyucuklu plakalarda kuyu başına 100.000 hücre olarak ekilmiş, FCL'nin sekiz farklı konsantrasyonu (1, 2, 5, 10, 50, 100, 1000 µg/mL ve kontrol), her biri üçlü olarak uygulanmıştır. Yara iyileşme deneyinde, L929 hücreleri, FCL tedavisi olmayan kontrol grubu ve 1, 2, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında FCL ile tedavi edilen gruplar dahil olmak üzere deney gruplarına ayrılmıştır. Konflüant monokatman oluşumundan sonra, yapay yara modeli oluşturmak için çizik üretmek üzere 100 µL sarı pipet ucu kullanılmıştır (başlangıç çiziklerinde ortalama yara alanı 30.000 µm² olarak hesaplanmıştır). Medium aspire edilmiştir. PBS yıkamasını takiben, medium taze yüksek glukoz kültür medyumuna ile değiştirilmiştir¹⁹. Yara kapatma süreci, ters mikroskop (Zeiss Axio Vert A1) kullanılarak 0, 24 ve 48 saatlerde izlenmiştir. Çizik alanı azalması nicelleştirilmiş ve yara kapanma alanı yüzdesi ImageJ yazılımı²⁰ ile görüntülerin analizi yoluyla hesaplanmıştır. Yirmi dört saat için: % yara kapanması = $[(A_0 - A_{24}) / A_0] \times 100$, kırk sekiz saat için: % yara kapanması = $[(A_0 - A_{48}) / A_0] \times 100$ (A_0 = 0 saatte ortalama yara alanı, A_{48} = 48 saatte ortalama yara alanı).

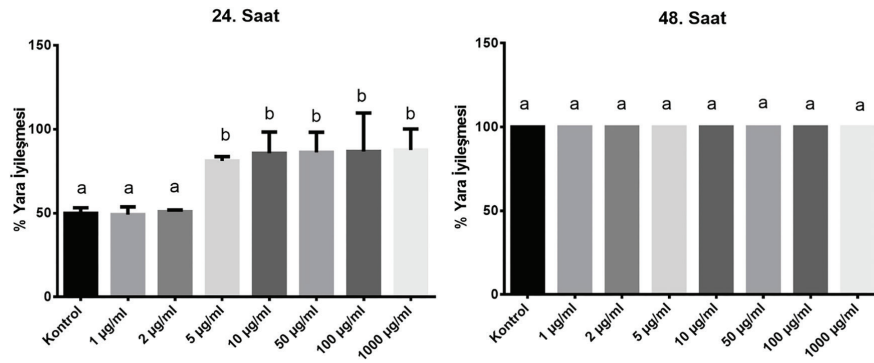
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics sürüm 27 kullanılmıştır. Grup ortalamaları $\pm$ standart sapmalar rapor edilmiştir. Grupları karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi ve Duncan'ın post-hoc testi kullanılmış, 0,05'in altındaki p-değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grafikler GraphPad Prism 6 yazılımı yardımıyla oluşturulmuştur.

BULGULAR

L929 Hücrelerinde Yara İyileşme Bulguları

FCL tedavisine yanıt olarak L929 fibroblast hücrelerinin migrasyonu, çizik testi yöntemiyle değerlendirilmiştir (Şekil 1). Yirmi dört saatlik inkübasyondan sonra, kontrol grubu ve 1 µg/mL ve 2 µg/mL FCL gruplarında yara kapanma oranları sırasıyla %50,36, %49,08 ve %50,85 olarak hesaplanmıştır. Bu gruplar arasında 24 saatte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, 5, 10, 50, 100 ve 1000 µg/mL FCL gruplarında 24 saatte kontrol grubuna kıyasla yara kapanma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bu konsantrasyonlardaki kapanma oranları sırasıyla %81,05,



Şekil 1. Ficus Carica lateksinin L929 hücrelerinde 24 ve 48 saatlerde yara iyileşme yüzdeleri üzerindeki etkileri. Aynı harflerle (a,b) işaretlenmiş gruplar birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermez, farklı harflerle işaretlenmiş gruplar ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir ($p < 0,05$). Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık, her zaman noktası (24 ve 48 saat) için ayrı ayrı tek yönlü varyans analizi ve Duncan'ın post-hoc testi kullanılarak belirlenmiştir.

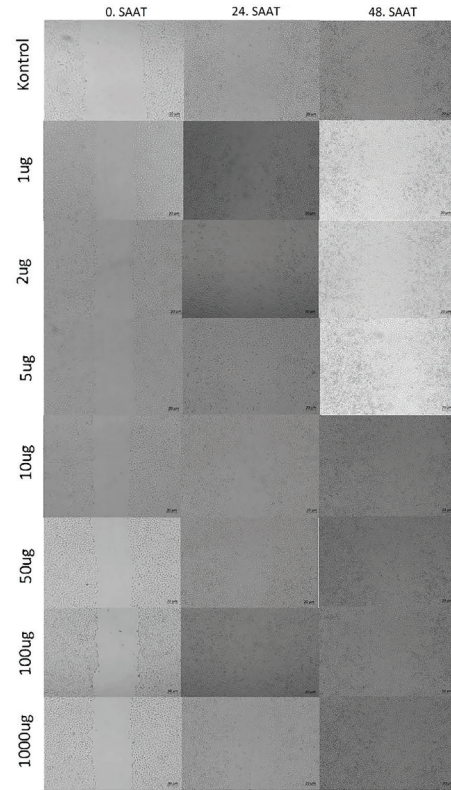
%85,72, %86,23, %86,74 ve %87,59 idi. Kırk sekiz saatlik inkübasyondan sonra, tüm gruplarda yara kapanması %100'e ulaşmıştır. Yara kapanma görüntüleri Şekil 2'de verilmiştir.

SH-SY5Y Hücrelerinde FCL'nin IC_{50} Bulguları

FCL, 1 ila 1000 µg/mL konsantrasyon aralığına maruz bırakılan SH-SY5Y insan nöroblastom hücre kültürlerine uygulanmış ve hücre viabilitesi 24 saatlik inkübasyondan sonra MTT testi ile değerlendirilmiştir. Şekil 3'te gösterildiği üzere, viabilite oranları normalleştirilmiş ve doz-yanıt eğrisi oluşturulmuştur. Analiz, artan FCL konsantrasyonu ile hücre viabilitesinde azalma olduğunu ortaya koymuş, SH-SY5Y hücreleri üzerinde doz bağımlı sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Yirmi dört saatlik MTT verilerine göre, FCL'nin IC_{50} değeri 577,9 µg/mL olarak belirlenmiştir.

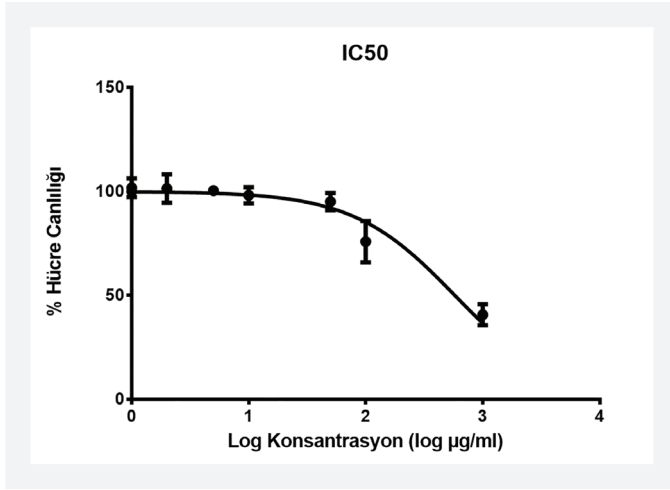
SH-SY5Y Hücrelerinde FCL'nin MTT Bulguları

SH-SY5Y hücre hattı üzerinde çeşitli FCL konsantrasyonları ile gerçekleştirilen 24 saatlik MTT testinin sonuçları, 1, 2, 5, 10 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarında hücre viabilitesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etki göstermemiştir. Bu konsantrasyonlardaki hücre viabilite oranları sırasıyla %101,78, %101,42, %100,39, %98,15 ve %95,09 olarak belirlenmiştir. 1-50 µg/mL konsantrasyon gruplarında ortalama hücre viabilitesi %100 civarında kalmış ve kontrol grubu ile karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermemiştir. Ancak, Şekil 4'te gösterildiği üzere, 100 µg/mL konsantrasyonunda hücre viabilitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiş olup, viabilite oranı %75,85'e düşmüştür. 100 µg/mL konsantrasyonunun SH-SY5Y hücreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı antiproliferatif etkiye sahip olduğunu bulduk. Maksimum 1000 µg/mL konsantrasyonuna maruz kaldığında, hücre viabilitesi %40,67 olarak hesaplanmış

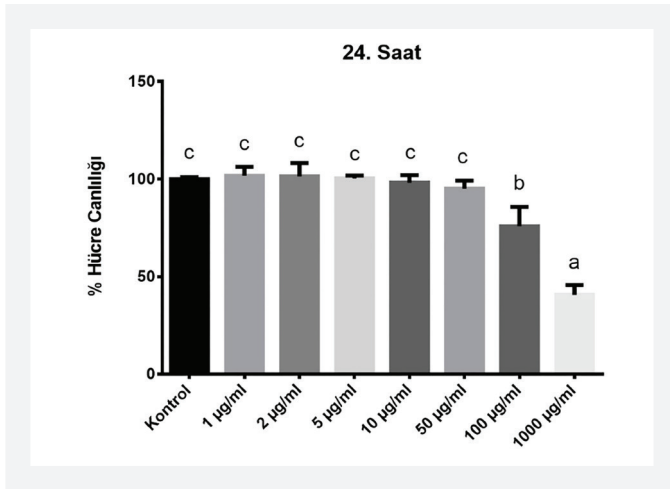


Şekil 2. Ficus carica lateksinin L929 hücrelerinde 24 ve 48 saatlerde yara iyileşmesi üzerindeki etkiler

olup, %50 eşiğinin altına düşmüş ve FCL'nin belirgin sitotoksik etkisini göstermiştir. Bu bulgular, FCL'nin SH-SY5Y hücre hattında 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında hücre viabilitesini istatistiksel olarak anlamlı azalttığını ve bu etkinin



Şekil 3. Ficus carica lateksinin SH-SY5Y nöroblastom hücreleri üzerindeki etkileri (IC₅₀)



Şekil 4. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrası Ficus carica lateksinin SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki MTT sonuçları. İstatistiksel anlamlılık, 24 saatlik zaman noktası için tek yönlü varyans analizi ve Duncan'ın post-hoc testi kullanılarak belirlenmiştir. Şekillerde, aynı harflerle (a,b,c) işaretlenmiş gruplar birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermez, farklı harflerle işaretlenmiş gruplar ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterir (p<0,05)

doz bağımlı bir şekilde meydana geldiğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Nöroblastom, çocukluk çağıının en yaygın malign solid tümörlerinden biridir ve öncelikle adrenal bezlerden ve sempatik sinir sisteminden kaynaklanır¹. Tedavideki ilerlemelere rağmen, relaps ve tedavi direnci önemli zorluklar olarak kalmakta olup, yeni terapötik yaklaşımlar ve doğal ürün bazlı alternatiflere ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Bu bağlamda,

nöroblastom tedavisinde daha ucuz ilaç alternatifleri (özellikle bitki kökenli) ve daha az yan etki ile bulmak için birçok çalışma yapılmaktadır²¹⁻²⁵. FCL'nin antikanser etkilerini araştıran bazı çalışmalar, FCL'nin antiproliferatif etkiler sergilediğini önermektedir. Bu nedenle, bu çalışmada, FCL'nin SH-SY5Y hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini inceledik.

Literatürdeki FCL'nin antiproliferatif etkilerine ek olarak, FCL, Ayurveda, Unani ve Siddha dahil geleneksel tıpta yara iyileşmesi ve dermatolojik amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetik sıçan yara modeli üzerinde bir çalışma, FCL'nin patojenik bakterilerin hayatta kalma kapasitesini ve biyofilm oluşumunu etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırdığını, ayrıca β -defensin-1 ve trombosit-endothelial hücre adezyon molekülü-1 ekspresyonunu ve kollajen üretimini artırarak iyileşme sürecini desteklediğini rapor etmiştir²⁶. Başka bir çalışmada, kuş çiçeği ile enfekte güvercinlerde FCL'nin topikal uygulaması, %3 tetrasiklin merhemi ile karşılaştırılması tam lezyon regresyonu ve klinik iyileşme ile sonuçlanmış olup, güçlü antiviral ve iyileştirici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur²⁷. FCL'nin dermatolojik hastalıklar için geleneksel tıpta kullanıldığı için, bu çalışmada FCL'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini literatürde ilk kez inceledik. L929 insan fibroblast hücreleri, biyoyumluluk, sitotoksikite testi ve *in vitro* yara iyileşme modellerinde sıklıkla tercih edilir. Literatür taraması, insan fibroblast L929 hücre hattında FCL'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendiren sınırlı çalışmaları ortaya koymaktadır. Bu nedenlerle, çalışmamızda L929 hücre hattını kullandık ve sonuçlarımız, FCL'nin L929 fibroblast hücrelerinde hücre migrasyonunu teşvik etme etkisinin doz bağımlı olduğunu, özellikle 24 saatte 5 µg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda yara iyileşme etkileri olduğunu gösterdi. Ayrıca, daha yüksek konsantrasyonlarda bu etkinin plato yaptığını, daha fazla doz bağımlı artış göstermediğini gözlemledik. Bu bulgular, FCL'nin yara iyileşmesinin erken fazında etkili hücre migrasyonunu desteklediğini ve 5-10 µg/mL konsantrasyon aralığının hem etkinlik hem de düşük toksisite açısından optimal olabileceğini önermektedir. Ayrıca, bu çalışmada, FCL'nin SH-SY5Y nöroblastom hücre hattı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Literatür taraması, FCL'nin antikarsinojenik etkilerinin birçok çalışmada net bir şekilde gösterildiğini ortaya koymaktadır. Bu özelliklere dayanarak, bu çalışma, literatürde henüz incelenmemiş SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki FCL'nin potansiyel etkilerini araştırmak için gerçekleştirilmiştir. Verilerimiz, FCL'nin SH-SY5Y hücreleri üzerinde doz bağımlı antiproliferatif ve sitotoksik etkiler gösterdiğini, 100 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında antiproliferatif etki gözlemlendiğini gösterdi. Ayrıca, 1000 µg/mL konsantrasyonunda viabilitenin %50'nin altına düştüğünü ve bu konsantrasyonda sitotoksik etkilerin meydana geldiğini gözlemledik. Daha düşük konsantrasyonlarda, SH-SY5Y

hücrelerinin proliferasyonunda değişiklik gözlenmemiştir.

FCL'nin antikanser potansiyelini araştıran diğer çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir. Bu doğal ürün, birçok farklı kanser hücre hattında umut verici sitotoksik ve antiproliferatif etkiler göstermiştir. Bir çalışmada, FCL'nin U251 beyin kanseri hücrelerinde hayatta kalmayı azalttığı, DNA sentezini inhibe ettiği, G_0/G_1 fazında hücre döngüsü arrestine neden olduğu ve apoptozu aktive ettiği gösterilmiştir¹⁵. Başka bir çalışmada, FCL'nin glioblastoma hücre hatlarında (U-138 MG, T98G ve U-87 MG) Let-7d ekspresyonunun regülasyonu yoluyla apoptozu indükleyerek invazyonu inhibe ettiği gösterilmiştir²⁸. Ayrıca, MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin farklı FCL konsantrasyonları (%0,1, %0,25%, %0,5 ve %1) ile 24 saat tedavisi hücre proliferasyonunda azalmaya neden olmuştur²⁹. CaSki ve HeLa hücreleri üzerinde bir çalışma, FCL'nin tümör baskılayıcı proteinler p53 ve pRb'nin upregulation'ı yoluyla serviks kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak serviks kanserinin ilerlemesini önlemede potansiyel rol oynadığını rapor etmiştir¹⁶. Literatürdeki çalışmalar, FCL'nin antiproliferatif aktiviteyi birçok yol üzerinden sergilediğini gösterir. Genel olarak, FCL, DNA sentezini azaltarak, hücre döngüsünü arrest ederek, tümör baskılayıcı genleri upregüle ederek ve apoptozu indükleyerek hayatta kalmayı azalttığı görülmektedir.

Literatürdeki birçok çalışma, FCL'nin kanser hücrelerinde sitotoksik olduğunu ancak sağlıklı hücrelerde olmadığını önermektedir. Ayrıca, belirli formülasyonlarda uygulandığında FCL'nin daha az yan etki ile etkili olabileceği vurgulanmaktadır. 0,125 $\mu\text{g/mL}$ 'de incir lateksinin CaSki ve HeLa kanser hücrelerinde sitotoksik etkiler sergilediği, oysa normal HaCaT hücre hattında toksisiteye neden olmadığı rapor edilmiştir¹⁶. Başka bir çalışmada, incir lateksinin mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu toksisiteye neden olmadan baskıladığı, optimum inhibisyon konsantrasyonunun 5 mg/mL olduğu¹⁴. Aysin ve ark.³⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, FCL'nin konsantrasyon bağımlı bir şekilde hücre ölümünü indüklediği ve yüksek dozların kanser hücrelerinde (A549, MCF-7, MDA-MB-231) daha ciddi sitotoksik etkiye neden olduğu iddia edilmiştir. Aynı çalışma, FCL'nin sağlıklı hücrelerde (MRC-5 non-tümör akciğer hücreleri) kanser hücrelerine göre daha az sitotoksiste gösterdiğini ve FCL'nin kansere seçici sitotoksiste sahip olacağını iddia etmiştir³⁰. HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerinde başka bir çalışmada, FCL'nin biyoyararlanımı lipozomal kapsüllerde formüle edilerek artırılmış, kontrollü salım sağlayarak toksik etkileri azaltmıştır³¹. Ayrıca, FCL ekstraktlarının MCF-7 meme kanseri, HepG2 karaciğer kanseri ve HL-60 akut miyeloid lösemi hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite sergilediği gösterilmiştir¹⁷. Hayvan modeli çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir. Diyabetik sıçanlar üzerinde bir çalışmada, incir lateksi uygulaması tümör boyutunu azaltmış; hematokrit, hemoglobin ve eritrosit parametreleri

azalmış, trombosit ve lökosit seviyeleri kanser grubuna kıyasla kontrollü kalmıştır. Ayrıca, incir lateksi ile tedavi edilen bireylerin karaciğer ve böbreğinde histopatolojik hasar tespit edilmemiş olup, lateksin sistemik toksisite olmadan antitümör etkiler gösterebileceğini belirtmiştir³².

FCL'nin IC_{50} değerini belirlemek için yapılan çalışmalarda, kolorektal kanser hücreleri üzerinde ayrı bir inceleme, artan konsantrasyonlardaki incir lateksinin HCT-116 ve HT-29 hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmiş; 48 saatlik IC_{50} değerleri sırasıyla 206 $\mu\text{g/mL}$ ve 182 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuş ve apoptozun PARP cleavage yoluyla aktive edildiği gösterilmiştir³³. Ayrıca, HeLa hücreleri üzerinde bir çalışmada, incir lateksi düşük konsantrasyonlar gibi 2 $\mu\text{g/mL}$ 'de bile doz bağımlı bir şekilde viabilitiyi azalttığı, yaklaşık 17 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} ile³⁴. FCL'nin IC_{50} değerleri A549, MCF-7, MDA-MB-231 kanser hücrelerinde sırasıyla 1/26, 1/40, 1/45 olarak bulunmuş olup, bu değer MRC-5 non-tümör akciğer hücrelerinde 1/7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, FCL'nin sağlıklı hücrelerde kanser hücrelerine göre daha az sitotoksiste sahip olduğunu önermektedir³⁰. Çalışmamızda, FCL'nin SH-SY5Y hücrelerindeki IC_{50} değerini 577,9 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk.

Literatürden anlaşılmaktadır ki, FCL'nin antiproliferatif etkilerini aydınlatmak için çeşitli kanser hücre hatları çalışılmıştır. Ancak, FCL'nin antiproliferatif aktivite gösterdiği konsantrasyonlar birçok hücre hattı arasında farklılık gösterir. Örneğin, HeLa hücrelerinde 0,125 $\mu\text{g/mL}$ 'de sitotoksik etkiler gözlenirken, başka bir çalışma mide kanseri hücrelerinde optimum inhibisyon konsantrasyonunun 5 mg/mL olduğunu önermektedir. Çalışmamızda, FCL'nin 1000 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda SH-SY5Y hücrelerinde sitotoksik olduğunu, oysa 100 $\mu\text{g/mL}$ 'de antiproliferatif aktivite sergilediğini bulduk. Ayrıca, literatürdeki bulgular FCL'nin IC_{50} değerinin farklı hücre hatlarında değiştiğini göstermektedir. Birçok çalışma, FCL'nin etkilerinin doz bağımlı olduğunu da göstermiştir.

Ayrıca, hem sonuçlarımız hem de literatürde rapor edilenler, FCL'nin farklı hücre hatlarında değişen etkinlik ve sitotoksiste seviyeleri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Birkaç çalışma, FCL'nin kanser hücrelerinde normal hücrelere kıyasla farklı davranabileceğini de göstermiştir. Çalışmamızda, FCL'nin 100 $\mu\text{g/mL}$ 'de SH-SY5Y nöroblastom hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiler gösterdiğini, aynı konsantrasyonun L929 hücrelerinde yara iyileşmesini teşvik ettiğini gözlemledik. Bulgularımıza ve mevcut literatüre dayanarak, uygun formülasyonların kullanımı veya dikkatli doz ayarlamasının FCL'nin etkinliğini artırırken toksisitesini azaltabileceğini önermekteyiz.

Çalışmamızda, FCL hem L929 fibroblast hem de SH-SY5Y nöroblastom hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız, FCL'nin 5 $\mu\text{g/mL}$ ve üzeri konsantrasyonlarının L929 hücrelerinde yara iyileşmesini teşvik ettiğini gösterir, bu da gelecekteki yara iyileşme formülasyonlarında bileşen

olarak potansiyelini önermektedir. Öte yandan, 100 µg/mL konsantrasyonundaki antiproliferatif etkisi, nöroblastom tedavisinde de etkili olabileceğini gösterir.

Ayrıca, L929 hücrelerinde yara iyileşme modeli literatür için yeni içgörüler sağlarken, FCL'nin SH-SY5Y nöroblastom hücre hattı üzerindeki etkileri ilk kez gösterilmiştir; böylece FCL, hem yara iyileşme potansiyelini hem de nöroblastom hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerini ortaya koyarak bilimsel olarak katkıda bulunur ve bulgular, yara iyileşme ürünleri ve dikkatli doz kontrolü ile nöroblastom terapisi dahil potansiyel klinik uygulamalara ışık tutar.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, FCL'nin sitotoksik ve yara iyileşme etkileri konusunda önemli bulgular sunmakta olup, birkaç sınırlılığa sahiptir. İlk olarak, tüm deneyler yalnızca *in vitro* koşullarda gerçekleştirilmiştir. Gözlenen yara iyileşme etkilerinin altında yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmanın bir sınırlılığı, evde bağımsız STR profillemeye yapmamış olmamızdır; ancak, tüm hücreler doğrudan ATCC'den elde edilmiş olup, dağıtım öncesi hücre hatlarını autentik hale getirir ve değişkenliği minimize etmek için yalnızca erken pasajlarda 12-15 kullanılmıştır. Ayrıca, FCL'nin bağımsız fitokimyasal profillemesinin yapılmadığını not ederiz, bu bir sınırlılık olup gelecek çalışmalarda ele alınacaktır. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı, hücre görüntülerinin 0, 24 ve 48 saatlerde yakalanmasıdır. Yaraların 48 saatte tam kapanması, yara iyileşmesinin daha erken aşamalarda meydana geldiğini gösterir. Ancak, çalışmamızda daha erken zaman noktalarında görüntü alınmadığı için, yara kapanmasının tam zamanlaması daha fazla hassasiyetle belirlenememiştir. Bu, çalışmamızın sınırlılıklarından birini temsil eder. Ayrıca, SH-SY5Y hücre hattı insan nöronal hücrelerine benzese de, gözlenen sitotoksik etkinin gerçek insan beyin hücrelerinde de meydana gelip gelmeyeceği belirsizdir. Bu belirsizlik, FCL'nin güvenli kullanımını sağlamak için daha fazla araştırma ihtiyacını vurgular.

SONUÇ

Bu çalışmada, FCL'nin L929 fibroblast hücrelerinde 5 µg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda bile istatistiksel olarak anlamlı yara iyileşmesini teşvik ettiği gösterilmiş olup, bu etki hücre proliferasyonundaki artışla desteklenmiştir. Öte yandan, SH-SY5Y nöroblastom hücreleri üzerindeki değerlendirmeler, FCL'nin 1000 µg/mL konsantrasyonunda önemli sitotoksik etkiler gösterdiğini, 100 µg/mL konsantrasyonunda antiproliferatif etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgular, FCL'nin yara iyileşmesini artıran bir tedavi seçeneği olarak etkili olabileceğini önermekte olup, ancak nöroblastom gibi kanser hücreleri üzerinde kullanımı dikkatli doz kontrollü olmalıdır. Ayrıca, FCL'nin L929 gibi sağlıklı bir hücrede

proliferatif özellikleri ve 100 µg/mL konsantrasyonunda SH-SY5Y kanser hücrelerinde antiproliferatif özellikleri, belirli konsantrasyonlarda normal hücrelere zarar vermeden antikanser özellikler sergileyebileceğini önermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmada herhangi bir canlıdan elde edilen hücre bulunmamaktadır. Hücreler ticari olarak satın alınmıştır. Kullanılan aktif bileşenler bitkilerden elde edilmemiş, satın alınmıştır. Bu nedenle etik kurul onayı gerekmemektedir.

Hasta Onayı: Katılımcının onayına gerek yoktur.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A., R.A.U., Dizayn: B.A., Veri Toplama veya İşleme: B.A., A.A., Analiz veya Yorumlama: A.A., R.A.U., Literatür Arama: B.A., Yazan: B.A., R.A.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Yiallourous M, Berthold F, Eggert A, Simon T. Nöroblastom (Kısa Bilgiler). 2013.
2. Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2081-91.
3. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*. 1996;78:532-41.
4. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:428-32.
5. Frodin DG. History and concepts of big plant genera. *Taxon*. 2004;53:753-76.
6. Cook JM, Rasplus J-Y. Mutualists with attitude: coevolving fig wasps and figs. *Trends in Ecology & Evolution*. 2003;18:241-8.
7. Mawa S, Husain K, Jantan I. Ficus carica L. (moraceae): phytochemistry, traditional uses and biological activities. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:974256.
8. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH, Mahajan RT. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of ficus carica: a review. *Pharm Biol*. 2014;52:1487-503.
9. Gonashvili S.G. Proteolytic properties of the latex from the fig tree (Ficus carica L.). *Voprosy Pitaniia*. 1964;23:26-30.
10. Mohammad H, Alzweiri M. Phytochemistry and pharmacological activities of ficus carica latex: a systematic review. *J Chin Pharm Sci*. 2022;31:81-96.
11. Dinu M, Tatu AL, Cocos DI, Nwabudike LC, Chirilov AM, Stefan CS, et al. Natural sources of therapeutic agents used in skin conditions. *Life (Basel)*. 2024;14:492.
12. Ayar A, Karacaoğlu Ç. İncir sütü-fisin-lateks. *Uluslararası Anadolu Ziraat Mühendisliği Bilimleri Dergisi*. 2019;5:12-20.

13. Shiraishi S-i, Kawakami K, Widodo SE, Shiraishi M, Kitazaki M. Organic acid profiles in the juice of fig fruits. 1996.
14. Hashemi SA, Abediankenari S, Ghasemi M, Azadbakht M, Yousefzadeh Y, Dehpour AA. The effect of fig tree latex (*figus carica*) on stomach cancer line. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13:272-5.
15. Wang J, Wang X, Jiang S, Lin P, Zhang J, Lu Y, et al. Cytotoxicity of fig fruit latex against human cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:1025-33.
16. Ghanbari A, Le Gresley A, Naughton D, Kuhnert N, Sirbu D, Ashrafi GH. Biological activities of *figus carica* latex for potential therapeutics in human papillomavirus (HPV) related cervical cancers. *Sci Rep*. 2019;9:1013.
17. Abdel-Aty AM, Hamed MB, Salama WH, Ali MM, Fahmy AS, Mohamed SA. *Ficus carica*, *figus sycomorus* and *euphorbia tirucalli* latex extracts: phytochemical screening, antioxidant and cytotoxic properties. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2019;20:101199.
18. Boyacıoğlu O, Kara B, Tecimen S, Kılıç M, Delibaş M, Erdoğan R, Özdemir E, Bahadır A, Örenay-Boyacıoğlu S. Antiproliferative effect of *figus carica* latex on cancer cell lines is not solely linked to peroxidase-like activity of ficin. *European Journal of Integrative Medicine*. 2021;45:101348.
19. Atasever S, Aydın A, Uğan RA. Investigation of the antiproliferative effects of thiocolchicoside on a549 lung cancer cells. *Curr Res Health Sci*. 2025;2:61-6.
20. Huang CX, Siwan E, Fox SL, Longfield M, Twigg SM, Min D. Comparison of digital and traditional skin wound closure assessment methods in mice. *Lab Anim Res*. 2023;39:25.
21. Arziman S, Tanriverdi O, Kucukvardar S, Citil N, Yildiz A. Salicylidene acylhydrazides attenuate survival of SH-SY5Y neuroblastoma cells through affecting mitotic regulator Speedy/RINGO and ERK/MAPK-PI3K/AKT signaling. *Med Oncol*. 2020;37:65.
22. Kara M. Evaluation of the effect of zoledronic acid exposure on nerve cell in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Turk J Osteoporos*. 2022;28:153-7.
23. Yuksel TN, Yayla M, Halici Z, Cadirci E, Polat B, Kose D. Protective effect of 5-HT7 receptor activation against glutamate-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells via antioxidative and antiapoptotic pathways. *Neurotoxicol Teratol*. 2019;72:22-8.
24. Seçme M, Eroğlu C, Dodurga Y, Bağcı G. Investigation of anticancer mechanism of oleuropein via cell cycle and apoptotic pathways in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Gene*. 2016;585:93-9.
25. Obalı İ. *Dracaena cinnabari* ejder kanı) ekstraktının, nöroblastom ve prostat kanseri hücre hatlarında proliferasyon ve apoptoz etkisi. 2023.
26. Salah M, Badr G, Hetta HF, Khalifa WA, Shoreit AA. Fig latex inhibits the growth of pathogenic bacteria invading human diabetic wounds and accelerates wound closure in diabetic mice. *Sci Rep*. 2022;12:21852.
27. Abid T, Ali KA. Proteolytic versus surgical removal: the therapeutic effect of fig tree latex (*figus carica* L) on cutaneous and diphtheric forms of avian pox in pigeons (*columba domestica*). *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2014;28:49-53.
28. Tenguria M, Sharma N, Singh HC, Yadav S. Natural bioactive compounds: an alternate strategy for glioblastoma multiforme diagnosis and therapy. *Food & Pharma International*. 2025.
29. AlGhalban FM, Khan AA, Khattak MNK. Comparative anticancer activities of *figus carica* and *figus salicifolia* latex in MDA-MB-231 cells. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28:3225-34.
30. Aysin F, Özek NŞ, Acet N, Koc K. The anti-proliferative effects of *figus carica* latex on cancer and normal cells. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*. 2024;9:145-51.
31. Boyacıoğlu O, Tecimen S, Örenay Boyacıoğlu S. Liposomal *figus carica* latex and ficin effects on human colon cancer cell line. *J Sci Food Agric*. 2025;105:5540-9.
32. Ghandehari F, Fatemi M. The effect of *figus carica* latex on 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced breast cancer in rats. *Avicenna J Phytomed*. 2018;8:286-95.
33. Soltana H, Pinon A, Limami Y, Zaid Y, Khalki L, Zaid N, et al. Antitumoral activity of *figus carica* L. on colorectal cancer cell lines. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019;65:6-11.
34. Khodarahmi GA, Ghasemi N, Hassanzadeh F, Safaie M. Cytotoxic effects of different extracts and latex of *figus carica* L. on HeLa cell Line. *Iran J Pharm Res*. 2011;10:273-7.



COVID-19 Pandemisi Kaynaklı Uzamış Psikolojik Stres Durumunun İncelenmesi: Halk Sağlığı ve Klinik Perspektifiyle Ruh Sağlığı

Exploring Prolonged Psychological Distress Induced by the COVID-19 Pandemic: A Public and Clinical Mental Health Perspective

✉ Burcu KÜÇÜK BİÇER¹, ✉ Mehmet Fırat MUTLU²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Özel Jinekoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi, pandeminin sona ermesinden sonraki döneme kadar uzanan yaygın psikolojik strese neden olmuştur. Ancak, Türkiye'deki klinik bakım ortamlarında hastalar ve yakınları arasındaki uzun dönemli psikolojik sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışma, 2024-2025 yılları arasında bir jinekoloji kliniğine başvuran bireylerde psikolojik stres yaygınlığını ve ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tasarıma sahip bu araştırmada, yapılandırılmış yüz yüze anket yöntemiyle 528 erişkin bireyden veri toplanmıştır. Psikolojik stres, COVID-19 peritratmatik stres indeksinin Türkçe geçerli ve güvenilir formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri kaydedilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistiklerle özetlenmiş; psikolojik stres ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Bulgular orman grafikleri ile görselleştirilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların %47'si ciddi düzeyde psikolojik stres bildirmiştir. Kadınların psikolojik stres yaşama olasılığı erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksektir [düzeltilmiş olasılık oranları (OR): 2,82; %95 güven aralığı (GA): 1,66-4,78]. Bekar olmak (OR: 1,92; %95 GA: 1,03-3,58), kiralık veya misafir konutlarda yaşamak (OR: 3,87; %95 GA: 1,58-9,49) ve işsiz olmak (OR: 0,37; %95 GA: 0,24-0,92) diğer anlamlı belirleyiciler olarak saptanmıştır. Eğitim düzeyi ve gelir seviyesi, düzeltilmiş modelde psikolojik stres ile anlamlı ilişki göstermemiştir.

Sonuç: Pandemi sonrası dönemde, Türkiye'de sağlık hizmeti arayışında olan bireyler arasında psikolojik stres yaygınlığını sürdürmektedir. Kadınlar, işsiz bireyler ve güvencesiz barınma koşullarında yaşayanlar başta olmak üzere risk altındaki gruplara yönelik bütüncül ruh sağlığı müdahalelerine acil ihtiyaç vardır. Psikososyal destek hizmetlerinin genel sağlık hizmetlerine entegre edilmesi, pandeminin süregelen psikolojik etkilerinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Erişkinler, COVID-19 sonrası dönem, psikolojik stres, uzun dönem etkiler, ruh sağlığına etkisi

ABSTRACT

Aim: The coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic has caused widespread psychological distress, with effects persisting into the post-pandemic period. However, there is limited evidence regarding psychological outcomes among patients and their relatives in clinical care settings in Türkiye. This study aimed to assess the prevalence and associated factors of psychological distress among individuals attending a gynecology clinic in Türkiye between 2024 and 2025.

Materials and Methods: A cross-sectional survey was conducted among 528 adults using a structured face-to-face questionnaire. Psychological distress was assessed using the validated Turkish version of the COVID-19 peritratmatik distress index. Socio-demographic characteristics were recorded. Descriptive statistics summarized the data, and univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify predictors of psychological distress. Results were visualized using forest plots.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Burcu KÜÇÜK BİÇER, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: drburcubicer@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5615-264X

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Küçük Biçer B, Mutlu MF. Exploring prolonged psychological distress induced by the COVID-19 pandemic: a public and clinical mental health perspective. Nam Kem Med J. 2025;13(4):411-418



©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: Among participants, 47% reported severe psychological distress. Female participants had significantly higher odds of distress than males [adjusted odds ratio (OR): 2.82, 95% confidence interval (CI): 1.66-4.78]. Among the 528 participants, 47% exhibited severe psychological distress as measured by the COVID-19 Peritraumatic Distress Index. Psychological distress was significantly more prevalent among women (62.0%) compared with men (36.2%). In multivariate logistic regression analysis, female sex remained a strong predictor of psychological distress (adjusted OR: 2.82, 95% CI: 1.66-4.78). Single individuals demonstrated higher odds of distress than married participants (adjusted OR: 1.92, 95% CI: 1.03-3.58). Participants residing in non-owned housing, such as rental or guest accommodations, had markedly higher risk of distress compared with those living in their own homes (adjusted OR: 3.87, 95% CI: 1.58-9.49). Employment status was also a significant determinant: unemployed participants experienced notably higher distress prevalence (62.1%) relative to employed individuals (37.3%), and unemployment emerged as an independent predictor of distress in the adjusted model. In contrast, education level and income did not demonstrate statistically significant associations with psychological distress after adjustment for other covariates.

Conclusion: Psychological distress remains prevalent among healthcare-seeking individuals in Türkiye during the post-pandemic period. Psychological distress remains a substantial and persistent issue among individuals seeking healthcare services in Türkiye during the post-pandemic period. Women, single individuals, those living in insecure housing conditions, and unemployed participants constitute high-risk groups requiring prioritized attention. These findings underscore the need for integrated and accessible mental health interventions across routine healthcare services. Embedding psychosocial support within general clinical practice may play a critical role in mitigating the long-term psychological consequences of the COVID-19 pandemic and addressing unmet mental health needs in vulnerable populations. Embedding psychosocial support services within general healthcare delivery may help address the ongoing psychological consequences of the pandemic.

Keywords: Adults, COVID-19 aftermath, distress, long-term effects, mental health impact

GİRİŞ

2019 yılının sonlarında Çin'de ortaya çıkan koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi, kısa sürede küresel bir halk sağlığı krizine dönüşerek dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemiştir. COVID-19'un yalnızca fiziksel sağlık üzerindeki etkileri değil, aynı zamanda ruh sağlığı ve psikolojik dayanıklılık üzerindeki olumsuz sonuçları da küresel ölçekte derin bir endişe kaynağı olmuştur^{1,2}.

Viral bulaşmayı azaltmak amacıyla uygulanan sokağa çıkma kısıtlamaları, sosyal mesafe önlemleri ve karantina gibi halk sağlığı tedbirleri, her ne kadar gerekli olsa da, günlük yaşamı ciddi biçimde kesintiye uğratmış; anksiyete, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu belirtilerinde artışa neden olmuştur³⁻⁵.

Artan sayıda kanıt, pandeminin ve buna bağlı kısıtlayıcı önlemlerin olumsuz psikolojik sonuçlarını vurgulamaktadır. Bu sonuçlar arasında duygusal dengesizlik, iritabilite, uykusuzluk, öfke ve duygusal tükenmişlik yer almaktadır⁶⁻¹⁰. Uzun süreli karantina, enfeksiyon korkusu, sosyal izolasyon, ekonomik güvensizlik ve damgalanma gibi faktörler, ruhsal durumun bozulmasıyla tutarlı biçimde ilişkilendirilmiştir¹¹. Ayrıca etnik köken, eğitim düzeyi, istihdam durumu ve ikamet biçimi gibi sosyo-demografik değişkenlerin de pandeminin psikolojik etkilerinde önemli belirleyiciler olduğu gösterilmiştir¹²⁻¹⁵.

Türkiye'de COVID-19'un psikolojik etkisi, özellikle özel sağlık kuruluşlarına başvuran hasta ve yakınları arasında belirgin düzeyde hissedilmiştir. Bu gruplarda sağlık sonuçlarına ilişkin belirsizlik ve sağlık hizmetlerine erişim zorlukları, stres ve anksiyeteyi daha da artırabilmektedir. Uluslararası çok merkezli çalışmalar farklı toplumlarda pandemiye bağlı psikolojik

stresleri değerlendirmiş olsa da¹⁶⁻¹⁸, Türkiye'de özel sağlık kuruluşları bağlamında yapılan araştırmalar sınırlıdır.

COVID-19 artık kamuoyu ve medya gündeminde önceki kadar yer almamakla birlikte, birçok birey pandemiye bağlı kalıcı psikolojik stres yaşamaya devam etmektedir. Şekil 1 COVID-19 olgu eğilimlerini göstermektedir; ancak 2024 yılından sonra ulusal düzeyde güncel veri paylaşılmamıştır¹⁹⁻²².

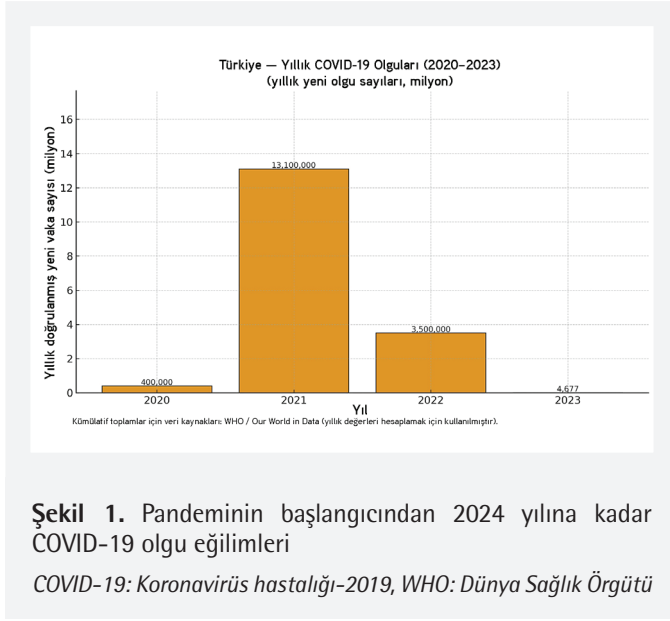
Ülkeler arasındaki pandemi yanıtları ve sosyo-kültürel farklılıklar göz önüne alındığında, yerel psikolojik tepkilerin anlaşılması, hedefe yönelik ruh sağlığı müdahalelerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, Türkiye'de özel bir klinikte takip edilen hasta ve yakınlarında, pandemi sonrası dönemde psikolojik stresinin yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Elde edilen bulguların, COVID-19'un özel sağlık kurumlarındaki devam eden psikososyal etkilerine ışık tutması beklenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olgu Seçimi ve Tanımı

Ocak 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında Türkiye'deki özel bir jinekoloji kliniğine başvuran 528 hasta ve refakatçisiyle yüz yüze anket uygulanmıştır. Çalışma popülasyonu 18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerden oluşmuştur. Katılımcılar başvuru sırasına göre, ziyaret nedenine bakılmaksızın ardışık olarak dahil edilmiştir.

Bu çalışma olasılıksız örnekleme yöntemi kullanılarak yürütülmüştür. Gruplar arasındaki psikolojik stres prevalans farkına dayalı olarak yapılan post-hoc güç analizi sonucunda, anlamlılık düzeyi α : 0,05 iken istatistiksel güç $(1-\beta)$ 0,999



bulunmuştur. Bu yüksek güç değeri, örneklem büyüklüğünün orta etki büyüklüğündeki farkları saptamak için fazlasıyla yeterli olduğunu göstermektedir (Cohen's $w \approx 0,30$).

Veri Toplama Aracı

Veriler, eğitimli araştırma personeli tarafından uygulanan yapılandırılmış yüz yüze anket aracılığıyla toplanmıştır. Anket iki bölümden oluşmuştur:

Bölüm 1 katılımcının sosyo-demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, ikamet tipi, hane geliri, istihdam durumu ve sağlık çalışanı olup olmadığı).

Bölüm 2 Qiu ve ark.²³ tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlemesi Kocaay ve ark.²⁴ tarafından yapılan COVID-19 Peritratmatik Stres İndeksi (CPDI).

CPDI, son bir hafta içinde deneyimlenen anksiyete, depresyon, fobi, bilişsel değişiklik, kaçınma, kompulsif davranış, fiziksel semptomlar ve sosyal işlevsellikte bozulma gibi belirtileri değerlendiren, 5'li Likert tipi (hiçbir zaman-her zaman) 24 maddeden oluşan bir özbebildirim ölçeğidir.

Toplam puan 0-100 arasında değişmekte olup, 28-51 puan arası hafif-orta düzeyde, ≥ 52 puan şiddetli psikolojik stres olarak değerlendirilir²³. Ölçek, 11. Uluslararası Hastalık Sınıflaması'nın stresle ilişkili bozukluklar ve özgül fobi tanı ölçütleri temel alınarak geliştirilmiş, klinik geçerlilik açısından ruh sağlığı uzmanları tarafından gözden geçirilmiştir.

Yüzey geçerliliği için 10 katılımcı üzerinde pilot çalışma yapılmış, iç tutarlılığı değerlendirmek amacıyla ek 10 katılımcı dahil edilmiştir. Cronbach alfa değerleri sırasıyla 0,824 ve 0,925 olup, ölçeğin çalışmadaki iç güvenilirliğinin iyi ila mükemmel düzeyde olduğunu göstermektedir.

Teknik Bilgiler

Veri toplama süreci Ocak 2024-Ocak 2025 arasında gerçekleştirilmiştir. Katılımcılardan yazılı onam alınmış, anket gizlilik sağlanarak bire bir ortamda uygulanmıştır. Katılımcılardan son bir haftadaki deneyimlerini temel alarak yanıt vermeleri istenmiştir.

Özel klinikte başvuran kişilerden 528'i anketi tamamlamış ve yanıt oranı yaklaşık %65 olmuştur. Klinik çoğunlukla kadın hastalara hizmet verse de, kadın hastaların erkek refakatçilerine kıyasla daha yüksek reddetme oranı göstermesi nedeniyle erkek katılımcı oranı daha fazladır. Tüm yanıtlar analiz öncesinde anonimleştirilmiştir.

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 107/35, karar tarihi: 22.03.2021).

İstatistiksel Analiz

Demografik veriler ve CPDI skorları tanımlayıcı istatistiklerle (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) özetlenmiştir.

Psikolojik stres (bağımlı değişken) ile yaş, cinsiyet, eğitim ve istihdam durumu (bağımsız değişkenler) arasındaki ilişkiler tek değişkenli lojistik regresyon analizleriyle incelenmiştir. Ham olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) raporlanmıştır. Ardından yaş, cinsiyet, medeni durum, ikamet tipi, eğitim düzeyi, istihdam durumu ve gelir değişkenlerini içeren çok değişkenli modeller kurulmuştur.

Eğitim düzeyi kategorileri çoklu doğrusal bağlantıyı önlemek amacıyla iki grupta birleştirilmiştir: (1) ilköğretim-ortaöğretim, (2) yükseköğretim. Bulgular, orman grafiği (forest plot) ile görselleştirilmiştir. Analizler IBM SPSS 26,0 ve R yazılımları kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Toplam 528 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların %58,1'i erkek, %81,4'ü evli, %93,0'ı kendi evinde yaşayan, %62,1'i ortaöğretim mezunu, %61,0'ı çalışan, %71,8'i orta-yüksek gelir düzeyinde ve %11,0'i sağlık çalışanıdır (Tablo 1).

COVID-19 ile ilişkili psikolojik stres prevalansı Tablo 2'de özetlenmiştir. Kadınlarda stres oranı (%62,0), erkeklere göre (%36,2) anlamlı derecede yüksektir. Kendi evinde yaşayanlarda stres oranı %44,4 iken, kirada veya misafir olarak yaşayanlarda bu oran %81,1'dir. Bekar bireylerde (%66,3) evlilere (%42,6) kıyasla stres düzeyi daha yüksektir. İlköğretim/ortaöğretim mezunlarında (%57,4), yükseköğretim mezunlarına (%41,1) göre daha fazla stres bildirilmiştir. İşsiz bireylerde (%62,1) psikolojik stres, çalışanlara (%37,3) göre anlamlı derecede yüksektir.

Çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. Kadın cinsiyet (aOR: 2,82, %95 GA: 1,66-4,78, $p<0,001$), bekar olma durumu (aOR: 1,92, %95 GA: 1,03-3,58, $p=0,038$), kirada veya misafir olarak yaşama (aOR: 3,87, %95 GA: 1,58-9,49, $p=0,003$) ve işsizlik (aOR: 0,37, %95 GA: 0,24-0,92, $p=0,015$) anlamlı yordayıcılar olarak saptanmıştır.

Eğitim düzeyi ve gelir grubu anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Şekil 2'de, psikolojik stres ile ilişkili sosyo-demografik değişkenlerin ayarlanmış OR ve %95 GA'ları gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin psikolojik sonuçlarının akut döneminin ötesinde de devam ettiğini ortaya koyan

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı (n=528)		
	Ortalama/sayı	SS/yüzde
Yaş	41,47	0,4
Cinsiyet		
Erkek	307	58,1
Kadın	221	41,9
Medeni durum		
Evli	430	81,4
Bekar	98	18,6
İkamet türü		
Kendi evi	491	93,0
Diğer (kira, misafir vb.)	37	7,0
Eğitim durumu		
İlköğretim	10	1,9
Ortaöğretim	328	62,1
Yükseköğretim	190	36,0
İstihdam durumu		
Çalışan	322	61,0
Çalışmayan	206	39,0
Gelir düzeyi		
Düşük	74	14,0
Orta	190	36,0
Yüksek	189	35,8
Çok yüksek	75	14,2
Sağlık personeli		
Evet	58	11,0
Hayır	470	89,0
Psikolojik stres (distress)		
Ortalama CPDI skoru	51,54	11,4
Hafif-orta	280	53,0
Şiddetli	248	47,0
SS: Standart sapma		

literatüre katkı sağlamaktadır. Türkiye'de özel bir jinekoloji kliniğine başvuran hasta ve yakınlarının neredeyse yarısında (%47) CPDI'ya göre şiddetli psikolojik stres saptanmıştır. Bu durum, pandeminin psikolojik yükünün birçok bireyde halen tam olarak çözülmediğini göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, pandeminin erken dönemlerinde yapılan uluslararası araştırmalarla paralellik göstermektedir. Örneğin; Qiu ve ark.²³, Çin'de katılımcıların %35'inde orta-şiddetli psikolojik stres bildirmiştir. Benzer şekilde Wang ve ark.²⁵ bu oranın %50'nin üzerinde olduğunu saptamıştır. Çalışmamız 2024-2025 yıllarında, pandeminin zirve döneminden birkaç yıl sonra yürütülmesine rağmen, psikolojik stresinin halen yüksek düzeyde devam ettiği görülmektedir.

Ulusal düzeydeki verilerle karşılaştırıldığında, bulgularımız aynı derecede anlamlıdır. Pandemi sırasında yapılan ilk Türk çalışmalarından birinde, Özdin ve Bayrak Özdin¹⁷, katılımcıların %45,1'inin anksiyete belirtileri, %23,6'sının ise depresyon belirtileri bildirdiğini bulmuşlardır^{26,27}. Bizim stres oranlarımız daha da yüksek, bu da örneğin klinik doğası ve Türkiye'deki devam eden ekonomik zorluklardan, enflasyon, sağlık sistemi üzerindeki baskılar ve yeni virüs varyantları ile ilgili devam eden korkular ve sağlık hizmetlerine erişim gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

Cinsiyet, en güçlü yordayıcılardan biri olarak öne çıkmıştır. Kadınların psikolojik stres yaşama olasılığı erkeklerle kıyasla yaklaşık üç kat daha fazladır (aOR: 2,82). Bu bulgu, kadınların bakım yükü, istihdam güvencesizliği ve ev içi şiddet gibi etmenler nedeniyle pandemiden orantısız biçimde etkilendiğini ortaya koyan ulusal ve uluslararası çalışmalarla tutarlıdır^{17,27-30}.

İstihdam durumu da ruh sağlığı üzerinde belirgin etkiye sahiptir. İşsiz bireyler, çalışanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla psikolojik stres yaşamaktadır. Bu sonuç, işsizlik ve ekonomik güvencesizliğin pandemi döneminde anksiyete ve depresyon riskini artırdığını gösteren küresel meta-analizlerle uyumludur^{8,28,29}.

Konut durumu da önemli bir değişkendir. Kendi evinde yaşayan bireylerde stres düzeyi, kirada veya misafir olarak yaşayanlara göre anlamlı şekilde düşüktür. Konut istikrarının, güvenlik ve kontrol duygusunu artırarak ruh sağlığı açısından koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir³⁰.

Eğitim düzeyinin anlamlı bir yordayıcı olmaması, pandemi sonrası dönemde yapısal kırılmalıkların (örneğin; işsizlik, barınma güvencesizliği, medeni durum) psikolojik sağlık üzerinde daha belirleyici hale geldiğini düşündürmektedir^{31,32}.

Pandemiye bağlı psikolojik belirtilerin uzun süreli kalıcılığı dikkat çekicidir. Yeni çalışmalar, daha önce psikiyatrik öyküsü olmayan bireylerde dahi kronikleşebilen bir stres sürecine işaret etmektedir³³. Vindegaard ve Benros⁴, enfeksiyon oranları

Tablo 2. Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre COVID-19 ile ilişkili psikolojik stres prevalansı (n=528)

Faktörler	stres (sayı)	Toplam nüfus	Sıkıntı prevalansı (%)
Cinsiyet			
Erkek	111	307	36,2
Kadın	137	221	62,0
Ki-kare	34,432***		
İkamet yeri			
Kendi evi	218	491	44,4
Diğer (kira, misafir vb.)	30	37	81,1
Ki-kare	18,587***		
Medeni durum			
Evli	183	98	42,6
Bekar	65	430	66,3
Ki-kare	18,102***		
Eğitim düzeyi			
İlköğretim/ortaöğretim	109	190	57,4
Yükseköğretim	139	338	41,1
Ki-kare	12,885***		
İstihdam durumu			
Çalışan	120	322	37,3
Çalışmayan	128	206	62,1
Ki-kare	31,193***		
Gelir düzeyi			
Düşük	36	74	48,6
Orta	77	190	40,5
İyi	99	189	47,1
Çok iyi	46	75	61,3
Ki-kare	9,464**		
Sağlık personeli			
Evet	31	58	53,4
Hayır	217	470	46,2
Ki-kare	1,098*		
Test istatistiği ve p-değeri. *p>0,05, **p=0,024, ***p<0,001			
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019			

azalsa bile ruh sağlığı izleminin sürdürülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu çalışma, Türkiye'de özel sağlık kurumlarında psikolojik destek ihtiyacının sürdüğünü göstermektedir. Özellikle jinekolojik ve üreme sağlığı alanında hizmet veren kliniklerin, duygusal olarak hassas hasta gruplarına erişim açısından önemli bir fırsat sunduğu düşünülmektedir.

Pandeminin toplum gündeminden düşmesine rağmen bireylerde kalıcı ruhsal etkiler bıraktığı görülmektedir. 2024 sonrasında ulusal düzeyde veri eksikliği, uzun dönem psikolojik sonuçların kapsamlı şekilde izlenmesini güçleştirmiştir. Çalışmamız, katılımcıların yaklaşık yarısında ciddi psikolojik stresinin devam ettiğini göstererek bu konuda sürekli ruh sağlığı taraması ve

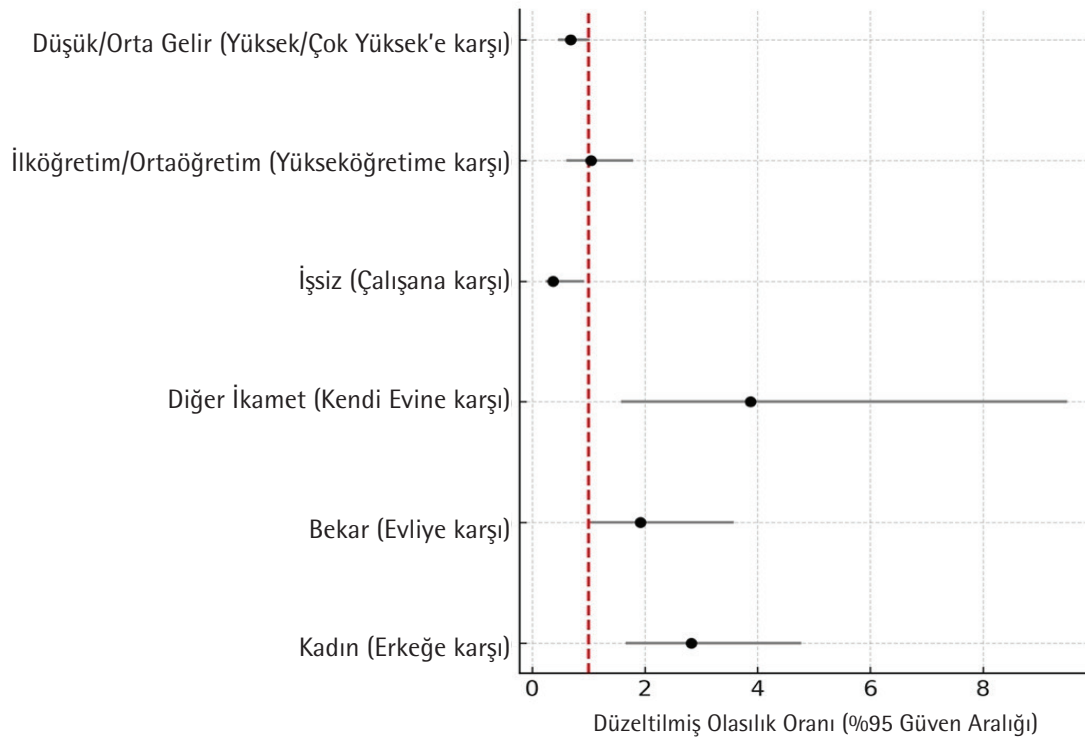
destek hizmetlerinin zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bulguları yorumlanırken dikkate alınması gereken birkaç kısıtlılık bulunmaktadır.

Birincisi, araştırma tek bir klinik ortamında yürütülmüştür; bu durum, elde edilen sonuçların genel popülasyona genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Örneklem hem hastaları hem de refakatçilerini içerse de, bulgular sağlık sistemine halihazırda dahil olan bireyleri yansıtmaktadır ve sağlık hizmetine başvurmayan kişilerin deneyimlerini temsil etmeyebilir.

İkincisi, çalışmanın kesitsel tasarımı nedensel çıkarımlar yapılmasına veya psikolojik stres düzeylerindeki zaman içindeki



Şekil 2. Psikolojik sıkıntının çok değişkenli belirleyicilerine ait orman grafiği

Tablo 3. Pandemi sonrası dönemde psikolojik stresinin çok değişkenli analizi

Faktörler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli model ^a	
	Ham OR (%95 GA)	p-değeri	Düzeltilmiş OR (%95 GA)	p-değeri
Yaş	-0,027 (8-0,092-0,038)	0,412	1,004 (0,990-1,017)	0,607
Cinsiyet				
Erkek	Referans			
Kadın	5,819 (3,319-8,319)	<0,001**	2,820 (1,662-4,782)	<0,001**
Medeni durum				
Evlili	Referans			
Bekar	-0,891 (-3,838-2,056)	0,553	1,924 (1,035-3,575)	0,038
İkamet yeri				
Kendi evi	Referans			
Diğer	5,145 (1,450-8,839)	0,006*	3,872 (1,579-9,495)	0,003*
Eğitim düzeyi				
Yükseköğretim	Referans			
İlköğretim/ortaöğretim	-0,580 (-3,219-2,060)	0,666	1,042 (0,608-1,789)	0,880
İstihdam durumu				
Referans	Referans			
Çalışmayan	4,908 (2,792-7,023)	<0,001**	0,366 (0,244-0,923)	0,015*
Gelir düzeyi				
Yüksek-çok yüksek	Referans			
Düşük-orta	0,780 (-0,313-1,872)	0,161	0,684 (0,460-1,017)	0,061

*p<0,05, **p<0,001

^a: Yaş ve cinsiyet (n=528). R²: %67,9, GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı

değişimlerin değerlendirilmesine olanak tanımamaktadır. Pandemi sonrası dönemde psikolojik belirtilerin kalıcılığını veya evrimini değerlendirmek için uzunlamasına izlem çalışmaları gereklidir.

Üçüncüsü, araştırmanın bulguları olasılıksız örnekleme yöntemine dayanmaktadır. Bu yöntem, araştırma hedeflerine uygunluğu ve uygulanabilirliği nedeniyle tercih edilmiş olsa da, sonuçların istatistiksel olarak tüm hedef popülasyona genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu kısıtın, çalışmanın sonuçlarının yorumlanmasında dikkate alınması gerekmektedir.

Dördüncüsü, özellikle CPDI ölçeği açısından, özbidirim esaslı verilerin kullanımı yanıt yanlılığına (örneğin; sosyal beğenirlik veya hatırlama yanlılığına) neden olabilir. Ölçek iyi bir iç tutarlılık göstermiş olsa da, klinik tanının yerini almamaktadır ve yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılmamıştır.

Beşincisi, 2024 sonrasında güncel ulusal COVID-19 verilerine erişilememiştir. Bu nedenle, elde edilen bulguların mevcut epidemiyolojik eğilimlerle ilişkilendirilmesi sınırlıdır. Dolayısıyla devam eden pandemi kaynaklı psikolojik stres, olgu sayılarından ziyade artık sosyo-ekonomik ve duygusal etkilerle ilişkili olabilir.

Son olarak, önceki psikiyatrik öykü, sosyal destek düzeyi veya aşılama durumu gibi potansiyel olarak önemli bazı değişkenler değerlendirilmemiştir. Bu değişkenlerin dahil edilmesi, psikolojik stres belirleyicilerinin analizini daha da zenginleştirebilir.

SONUÇ

COVID-19 pandemisinin psikolojik yükü, Türkiye'de özel sağlık kurumlarına başvuran hasta ve refakatçiler arasında halen belirgin düzeydedir. Özellikle kadınlar, işsiz bireyler ve barınma güvencesi düşük olan gruplar, yüksek risk altındadır.

Pandemi sonrası dönemde, halk sağlığı politikalarının yalnızca fiziksel sağlık değil, psikososyal iyilik halini de kapsayacak biçimde yeniden yapılandırılması gerekmektedir. Kadınlar ve ekonomik açıdan kırılgan gruplar için hedefe yönelik psikososyal destek programlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Gelecekteki araştırmaların, uzun dönem psikolojik sonuçları ve kamu-özel sağlık sistemleri arasındaki köprüleyici müdahale stratejilerini değerlendirmesi önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 107/35, karar tarihi: 22.03.2021).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan onay alınmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395:912-20.
- Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord*. 2020;277:55-64.
- Pfefferbaum B, North CS. Mental health and the COVID-19 pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383:510-2.
- Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-42.
- Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;52:102066.
- Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:317-20.
- Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190.
- Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020;16:57.
- Serafini G, Parmigiani B, Amerio A, Aguglia A, Sher L, Amore M. The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population. *QJM*. 2020;113:531-7.
- Ozamiz-Etxebarria N, Idoiaga Mondragon N, Bueno-Notivol J, Pérez-Moreno M, Santabárbara J. Prevalence of anxiety, depression, and stress among teachers during the COVID-19 pandemic: a rapid systematic review with meta-analysis. *Brain Sci*. 2021;11:1172.
- Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1206-12.
- Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. Racism and health: evidence and needed research. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:105-25.
- Purtle J. COVID-19 and mental health equity in the United States. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2020;55:969-71.
- Lima CKT, Carvalho PMM, Lima IAAS, Nunes JVAO, Saraiva JS, de Souza RI, et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020;287:112915.
- Islam MA, Barna SD, Raihan H, Khan MNA, Hossain MT. Depression and anxiety among university students during the COVID-19 pandemic in Bangladesh: a web-based cross-sectional survey. *PLoS One*. 2020;15:e0238162.
- Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020;288:112954.

17. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: the importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:504-11.
18. Tanhan A, Strack RW. Online photovoice to explore and advocate for Muslim biopsychosocial spiritual well-being and issues: methodological reflections. *Qual Health Res*. 2020;30:2147-62.
19. World Health Organization (WHO). Türkiye: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/countries/tur>
20. Our World in Data. Coronavirus Pandemic (COVID-19) – Türkiye. Oxford: Global Change Data Lab; 2023 Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/turkey>
21. Gültekin BT, Aydın E, Taş Z, Aktaş F, Şahin H, Aydın N, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in Türkiye: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19:2253572.
22. Kartoglu U, Pala K. Evaluation of COVID-19 pandemic management in Türkiye. *Front Public Health*. 2023;11:1142471.
23. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33:e100213.
24. Kocaay F, Yiğman F, Ünal N, Pekmezci FB. Initial adaptation study of COVID-19 peritraumatic distress index (CPDI) to Turkish sample. *Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi*. 2022;4:148-53.
25. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1729.
26. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: gender differences matter. *Psychiatry Res*. 2020;287:112921.
27. Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the COVID-19 pandemic: immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:3165.
28. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2019686.
29. International Labour Organization (ILO). ILO Monitor: COVID-19 and the world of work. Fifth edition. Geneva: ILO; 2020.
30. Moser K, Frost C, Leon DA. Comparing health inequalities across time and place--rate ratios and rate differences lead to different conclusions: analysis of cross-sectional data from 22 countries 1991-2001. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1285-91.
31. Pieh C, Budimir S, Probst T. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. *J Psychosom Res*. 2020;136:110186.
32. Marmot M, Allen J, Goldblatt P, Herd E, Morrison J. Build back fairer: the COVID-19 Marmot review. London: Institute of Health Equity. 2020.
33. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:416-27.



Fibromiyalji Sendromunda Kardiyorespiratuvar Fonksiyonun Hastalık Şiddeti, Ağrı ve Yorgunluk Parametreleri ile İlişkisi

The Relationship Between Cardiorespiratory Function and Disease Severity, Pain and Fatigue Parameters in Fibromyalgia Syndrome

İzel KIYICI¹, Nurettin TAŞTEKİN², Hande ÖZDEMİR², Derya DEMİRBAĞ KABAYEL²

¹Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, fibromiyaljinin kardiyorespiratuvar ve otonom sinir sistemi fonksiyonları ile yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 25-50 yaş arası fibromiyalji sendromu tanısı almış 39 kadın ve kontrol grubu olarak 39 fibromiyalji olmayan kadın dahil edildi. Tüm katılımcılara fibromiyalji etki anketi, görsel analog skala ile ağrı skoru, yaygın ağrı indeksi, semptom şiddet skalası, fibromiyalji şiddet skalası, Beck depresyon envanteri, yorgunluk şiddet skalası, 6 dakikalık yürüme testi ve Holter cihazı ile 24 saatlik kan basıncı takibi uygulandı.

Bulgular: Karşılaştırmalı analiz, fibromiyalji hastalarının 6 dakikalık yürüme mesafesinde azalma olduğunu ve 492,26±53,95 metre olarak kaydedilen ortalama mesafenin, kontrol grubunun 550,13±44,56 metrelik ortalamasından önemli ölçüde düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,005$). Kalp hızı toparlanma indeksi benzer olsa da, fibromiyalji hastalarında non-dipper kan basıncı paterninin görülme sıklığı daha yüksekti (%26,9'a karşı %11,5, $p<0,05$). Daha yüksek fibromiyalji şiddet skalası puanları, daha yüksek yorgunluk şiddet skalası ($r=0,619$, $p<0,001$) ve Beck depresyon envanteri puanları ($r=0,457$, $p<0,001$) ile ilişkiliyken, daha düşük şiddet daha iyi 6 dakikalık yürüme mesafesi ($r=-0,444$, $p<0,001$) ile ilişkiliydi. Fibromiyalji etki anketi puanları, yorgunluk şiddet skalası ($r=0,717$, $p<0,001$) ve Beck depresyon envanteri puanları ($r=0,541$, $p<0,001$) ile ilişkiliydi, ancak 6 dakikalık yürüme mesafesi ($r=-0,069$, $p=0,675$) ile ilişkili değildi.

Sonuç: Çalışma, fibromiyalji olan kadınların, sağlıklı olanlara kıyasla fiziksel kapasite ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarında bozulma olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, fibromiyalji olan kişilerde sirkadiyen kan basıncı ritimlerinin periyodik olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca çalışma, fibromiyalji olan bireylerde yorgunluk ve depresif ruh halinin fiziksel kısıtlılıklardan daha etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, kardiyorespiratuvar, ambulatuvar kan basıncı, 6 dakikalık yürüme testi, otonom disfonksiyon, kan basıncında düşüş olmaması

ABSTRACT

Aim: The objective of the present study is to examine the effects of fibromyalgia on cardiorespiratory and autonomic nervous system functions, as well as quality of life, in fibromyalgia patients.

Materials and Methods: The study included 39 women aged 25-50 years with fibromyalgia syndrome and 39 women without fibromyalgia as a control group. Fibromyalgia impact questionnaire, pain score with visual analogue scale, widespread pain index, symptom severity scale, fibromyalgia severity scale, Beck depression inventory, fatigue severity scale, 6-minute walk test and 24-hour blood pressure monitoring with Holter device were applied to all participants.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Hande ÖZDEMİR, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: handeozdemird@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1717-9604

Geliş Tarihi/Received: 19.05.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Kıyıcı İ, Taştekin N, Özdemir H, Demirbağ Kabayel D. The relationship between cardiorespiratory function and disease severity, pain and fatigue parameters in fibromyalgia syndrome. Nam Kem Med J. 2025;13(4):419-426



©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 comparative analysis revealed that patients suffering from fibromyalgia exhibited a diminished 6-minute walking distance, with values recorded at 492.26 ± 53.95 meters, significantly lower than the control group's mean of 550.13 ± 44.56 meters ($p < 0.05$). While heart rate recovery index was comparable, fibromyalgia patients had a higher prevalence of non-dipper blood pressure patterns (26.9% vs. 11.5%, $p < 0.05$). Higher fibromyalgia severity scale scores were associated with greater fatigue severity scale ($r = 0.619$, $p < 0.001$) and Beck depression inventory scores ($r = 0.457$, $p < 0.001$), and inversely correlated with 6-minute walking distance ($r = -0.444$, $p < 0.001$). The fibromyalgia impact questionnaire scores were correlated with fatigue severity scale scores ($r = 0.717$, $p < 0.001$) and Beck depression inventory scores ($r = 0.541$, $p < 0.001$), but not with 6-minute walking distance ($r = -0.069$, $p = 0.675$).

Conclusion: The study found that women with fibromyalgia have impaired physical capacity and autonomic nervous system function compared to those without the condition. This highlights the importance of periodically assessing circadian blood pressure rhythms in people with fibromyalgia. Furthermore, the study suggests that fatigue and depressed mood are more impactful for individuals with fibromyalgia than physical limitations.

Keywords: Fibromyalgia syndrome, cardiorespiratory, ambulatory blood pressure, 6-minute walk test, autonomic dysfunction, non-dipping blood pressure

GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS), bir romatizmal bozukluk olup, yaygın kronik ağrı, uyku bozuklukları, katılık, yorgunluk ve çeşitli semptomlarla karakterizedir¹. FMS semptomları günlük aktiviteleri ve yaşam kalitesini derinlemesine etkiler². Genel popülasyonun önemli bir kısmını etkileyen FMS'nin kesin nedeni tam olarak anlaşılmasa da, merkezi sinir sisteminde artan hassasiyet ve yetersiz ağrı inhibisyon yolları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir³. FMS hastalarının önemli bir kısmında, özellikle stresli durumlarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu vardır. Bu dengesizlik, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki uyumun bozulmasından kaynaklanır. FMS'li bireylerde otonom sinir sistemi üzerine yapılan çalışmalar değişen sonuçlar bildirmiştir. Bazı çalışmalar FMS hastalarında sempatik hiperaktivite ve azalmış parasempatik aktivite rapor ederken, diğerleri her iki sistemin de baskılanması ile karakterize otonom sistem inhibisyonunu rapor etmektedir⁴. FMS hastaları birkaç kardiyovasküler otonom anormallik gösterir. Bunlar, akut strese karşı künt otonom reaktivite, barorefleks hassasiyetinde değişiklikler ve artmış arteriyel sertliği içerir⁵. Çalışmalar, FMS hastalarının gece kan basıncında (KB) düşüşün %10'dan az olduğu non-dipper KB paternine sahip olduğunu gösterir⁶. Hipertansif olmasa bile, bu patern hedef organ hasarı ve artmış kardiyovasküler morbidite riski ile ilişkilidir⁷. FMS, non-dipper KB paterninin bağımsız bir öngörücüsü olarak gösterilmiştir ve bu, KB'nin bozulmuş sirkadiyen ritmini önermektedir⁶. Altı dakikalık yürüme testi (6DYT), FMS dahil çeşitli durumlarda fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için basit, güvenli ve düşük maliyetli bir testtir⁸. Çalışmalar, FMS hastalarının sağlıklı bireylere göre 6DYT'de daha kısa mesafeler yürüdüğünü göstermiştir⁹. Ayrıca, FMS hastaları 6DYT sırasında daha yüksek ağrı yoğunluğu ve algılanan efor rapor eder, bu da fiziksel aktivite sırasında artan ağrı ve eforun FMS'deki fonksiyonel sınırlamaları şiddetlendirdiğini önermektedir¹⁰. Ancak, çalışmalar FMS'de fonksiyonel kapasite ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir^{8,11-14}. Otonom disregülasyon, FMS'deki semptomların ve fonksiyonel sınırlamaların karmaşık doğasını açıklamakta merkezi bir rol

oyunar⁴. Bu çalışmanın amacı, fonksiyonel kapasite (6DYT), kardiyovasküler otonom işlev kalp hızı toparlanma (KHT) indeksi ve ambulatuvar ve ambulatuvar KB izlemine göre dipper/non-dipper patern özellikleri gibi kardiyorespiratuvar işlev parametrelerini değerlendirmek ve FMS hastalarında fonksiyonel kapasite, yorgunluk, depresyon ve fibromiyalji semptom parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu bütüncül yaklaşım, FMS hastalarında semptomlar, fonksiyonel sınırlamalar ve otonom disregülasyon arasındaki karmaşık etkileşimi daha iyi anlamak için kritik öneme sahiptir. Bulgular, yeni FMS tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda, FMS hastalarında kardiyorespiratuvar fonksiyon ile, hastalık şiddeti, ağrı ve yorgunluk gibi hastalığın temel parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak çalışmaya katılmayı kabul ettiklerini, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak kanıtlamışlardır. Çalışma için yerel etik kurul onayı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no: TÜTF-BAEK 2021/248, karar no: 12/02, tarih: 31.05.2021). Çalışma grubu, 2016 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterlerine göre FMS tanısı konan 39 kadın hastadan oluşmuştur¹⁵. Kontrol grubu ise FMS olmayan ve 2016 ACR kriterlerini karşılamayan 39 bireyden oluşmuştur.

Dışlama kriterleri şu şekildedir: yaş <25 yıl veya >50 yıl, ambulasyonu engelleyebilecek muskuloskeletal sorunlar, kontrolsüz aritmi, instabil iskemik durum, ciddi valvüler stenoz ve konjenital kalp hastalığı, metabolik sorunlar (hipo/hiperkalemi, hipovolemi); ciddi kardiyomiyopati; aktif perikardit/miyokardit; yeni geçirilmiş tromboflebit/emboli öyküsü; aktif enfeksiyon; malignite; instabil angina; veya son 1 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü. Ayrıca, 6DYT öncesi değerlendirilen dinlenme kalp hızı >120 atım/dk, sistolik KB >180 mmHg ve/veya diyastolik KB >100 mmHg olan bireyler dışlanmıştır.

Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların demografik ve sağlıkla ilgili bilgilerinin kapsamlı bir dokümantasyonu yapılmış olup, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni durum, eğitim geçmişi, mesleki durum, komorbiditelerin varlığı ve bu durumlarla ilgili ilaçlar kapsanmıştır.

Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi

Ağrı şiddeti, hastaların ağrı seviyelerini 10 cm'lik bir çizgi üzerinde işaretlemeleri talimatı verilen görsel analog skala kullanılarak değerlendirilmiştir.

Semptom Şiddetinin Değerlendirilmesi Yaygın Ağrı İndeksi

Yaygın ağrı, ilgili olarak belirlenen beş alandan en az dördünde ağrı varlığı ile karakterizedir. Çene, göğüs ve abdomen ağrısının yaygın ağrı grubuna sınırlı olmadığına dikkat etmek önemlidir. Her alan için, son yedi günde sürekli ağrı hissedilen alanlar işaretlenir. Skor 0 ile 19 arasında değişir. Tersine, yüksek skorlar ağrının varlığını gösterir¹⁵.

Semptom Şiddet Skalası

Skala, A ve B olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Bu gruplara ait maddelerden elde edilen toplam skor hesaplanır. A grubunda, yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel bulgular ve son haftadaki somatik semptomlar dahil tüm maddeler 0-3 arasında skorlanır (maksimum skor: 9). B grubunda, son 6 aydaki baş ağrısı, alt abdominal ağrı-kramp ve depresyon değerlendirilir (maksimum skor: 3). Sonuç olarak, semptom şiddet Skalası (SSS) için maksimum ulaşılabilir skor 12'dir¹⁵.

Fibromiyalji Şiddeti Skalası

Yaygın ağrı ve semptom şiddet skalaları, bir hastanın FMS olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Bu skalalarda 12'nin altındaki skorlar durumun varlığını önermez. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve SSS ≥ 5 , veya alternatif olarak YAI 4-6 ve SSS ≥ 9 , FMS'yi gösterir. Hastalığın şiddeti elde edilen skorlarla orantılı olarak artar. Eşlik eden ağrılı bozuklukların varlığı FMS tanısını dışlamaz¹⁵.

Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi

Türkçe'de geçerli ve güvenilir olduğu Sarmer ve ark.¹⁶ tarafından gösterilen fibromiyalji etki anketi (FEA), FMS tanılı bireylerde yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumu değerlendirmek için kullanılmıştır¹⁷. Söz konusu skala, fiziksel fonksiyon, genel iyi olma hali, işe katılamama, işyerinde yaşanan zorluklar, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, katılık, anksiyete ve depresyon dahil on farklı özelliği kapsar. İyi olma halinin öznel deneyimi hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalığın daha az etkisini gösterir. Toplam FEA skoru <39 hafif etkilenmiş, ≥ 39 ila <59

orta derecede etkilenmiş ve ≥ 59 ciddi derecede etkilenmiş olarak kabul edilir¹⁸.

Yorgunluk Şiddetinin Değerlendirilmesi

Katılımcıların yorgunluk seviyeleri, yorgunluk şiddet Skalası (YŞS) kullanılarak ölçülmüştür¹⁹. Bu skalada Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Gencay-Can ve Can²⁰ tarafından gösterilmiştir. Skala dokuz sorudan oluşur. Her soru 1'den 7'ye kadar bir skalada skorlanır, 1 "kesinlikle katılmıyorum" ve 7 "kesinlikle katılıyorum" anlamına gelir. Her sorudan elde edilen skorlar toplanarak toplam skor elde edilir ve bu değerlerin ortalaması hesaplanır. Yüksek skorların elde edilmesi yorgunluğun varlığını gösterir¹⁹.

Depresyon Değerlendirilmesi

Çalışma katılımcılarında depresyon şiddetini değerlendirmek için Beck depresyon envanteri (BDE) kullanılmıştır²¹. BDE toplam 21 sorudan oluşur. Skalada, hastalar deneyimlerini en iyi yansıtan cümleyi seçmeye davet edilir. Her madde dört cümleden oluşur. Her durumun şiddeti puan değeri atanır, en hafif durum 0 puan ve en şiddetli durum 3 puan alır. Ulaşılabilecek maksimum skor 63'tür. Sıfır-13 skorlar depresyon yokluğunu, 14-24 puan orta derecede depresyonu ve 25 puanın üzerindeki skorlar ciddi depresyonu gösterir^{21,22}.

Kardiyorespiratuvar Kapasite ve Kalp Hızı Toparlanma İndeksinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, kardiyorespiratuvar kapasiteyi değerlendirmek için basitliği ve minimal ekipman gereksinimi nedeniyle 6DYT kullanılmıştır. Test öncesi ve sonrası KB, kalp hızı ve oksijen saturasyonunu kapsayan kapsamlı bir değerlendirme yapılmıştır. Katılımcılardan, 30 metrelik düz bir koridorda altı dakika boyunca olabildiğince hızlı yürümeleri istenmiş ve kat edilen toplam mesafe metre cinsinden titizlikle kaydedilmiştir²³. Ayrıca, test sonunda kalp hızı ile bir dakika sonra kaydedilen kalp hızı arasındaki fark, KHT indeksi olarak belgelenmiştir²⁴. Anormal KHT indeksi, zirve egzersiz kalp hızından dakikada 12 atım veya daha az azalma olarak tanımlanmıştır²⁵.

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Yirmi dört saatlik değerlendirme, KB Holter cihazları ile gerçekleştirilmiştir. Saat 6.00 ile 22.00 arası gündüz, 22.00 ile 6.00 arası gece olarak kabul edilmiştir. Cihazlar, gündüz 30 dakika aralıklarla ve gece 60 dakika aralıklarla KB ölçümü yapacak şekilde programlanmıştır. Katılımcıların ambulatuvar kan basıncı (AKB) ölçümlerini değerlendirirken, gündüz geçerli ölçümlerin yüzdesinin %70'in üzerinde olması dikkate alınmıştır. Ortalama gece sistolik KB'si, ortalama gündüz değerine göre %10 veya daha fazla azalanlar dipper, daha az azalanlar non-dipper olarak tanımlanmıştır. Yirmi dört saatlik

ortalama sistolik KB ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 80 mmHg hipertansif olarak kabul edilmiştir²⁶.

Örneklem Büyüklüğü Hesaplaması

G*Power kullanılarak yapılan güç analizi, çalışmanın 78 katılımcı (her grupta 39) içermesi durumunda %95 güven ile %80 güç elde edilebileceğini ortaya koymuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kalitatif verilerin karşılaştırılması amacıyla ki-kare testi kullanılmış, kantitatif verilerin karşılaştırılması amacıyla Student t-testi ve Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ikili ilişkileri değerlendirmek için Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığı ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda ayaktan tedavi gören, 25-50 yaş arası, FMS tanılı 39 kadın ve FMS olmayan 39 kadın olmak üzere toplam 78 birey katılmıştır. Çalışma katılımcılarının demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Demografik özellikler karşılaştırıldığında, iki grup arasında yaş ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$), medeni durum, eğitim durumu ve mesleki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p < 0,05$).

FMS hastalarının %24,4'ü duloksetin, %6,4'ü pregabalin kullanmıştır. Bildirilen komorbiditeler açısından iki grubun karşılaştırılması, FMS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Komorbiditelerin ve bu komorbiditeler için ilaçların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

FMS grubu ve kontrol grubunun semptom parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Değerlendirilen tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlenmiştir ($p < 0,05$).

FMS ve kontrol gruplarının ortalama 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) ve KHT indeksi arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. FMS grubunda toplam 16 birey (%41) ve kontrol grubunda 12 birey (%30,8) anormal KHT indeksi sergilemiştir. FMS grubundaki ortalama 6DYM, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken ($p < 0,05$), her iki grup arasında hem ortalama KHT indeksi hem de normal ve anormal KHT indeksi olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yirmi dört saatlik AKB ölçümü sonrası, FMS grubunda 11 kişi ve kontrol grubunda 6 kişi hipertansiyonlu bulunmuştur. Bu kişiler gruplarına yeniden dağıtıldığında, FMS grubunda 21 (%53,8) ve kontrol grubunda 9 (%23,1) hipertansiyonlu bulunmuştur. FMS grubu, kontrol grubuna göre daha yüksek sayıda hipertansiyonlu hastaya sahipti ($p < 0,05$).

Yirmi dört saatlik AKB ölçümü sonucunda elde edilen verilere göre FMS grubu ve kontrol grubundaki normal dipper ve non-dipper birey sayılarının karşılaştırması yapılmıştır. Sonuçlar, FMS grubundaki bireylerin %82,1'inin (32 hasta) ve kontrol grubundaki bireylerin %59'unun (23 hasta) non-dipper patern gösterdiğini ortaya koymuştur. FMS grubunda non-dipper olma olasılığı, kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

		FMS grubu (n=39)		Kontrol grubu (n=39)		p
		n	%	n	%	
Yaş (yıl)	Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	41,74 $\pm$ 6,00 (28-50)		38,95 $\pm$ 6,64 (25-50)		0,055*
VKİ (kg/m ²)	Ortalama $\pm$ SS (min-maks)	27,02 $\pm$ 5,02 (18,80-40,10)		25,47 $\pm$ 5,00 (18,00-39,10)		0,149***
Medeni durum	Evli	35	89,7	26	66,7	0,028**
	Bekar	4	10,3	13	33,3	
Eğitim durumu	İlkokul	14	35,9	9	23,1	0,002**
	Ortaokul	3	7,7	0	0	
	Lise	12	30,8	4	10,3	
	Üniversite	10	25,6	26	66,7	
Mesleki durum	Ev hanımı	18	46,2	7	17,9	0,003**
	Çalışan	18	46,2	32	82,1	
	Emekli	3	7,7	0	0	

*: Student's t-testi, **: Ki-kare testi, ***: Mann-Whitney U testi, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir, VKİ: Vücut kitle indeksi, FMS: Fibromiyalji sendromu, min: Minimum, maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Tablo 2. Katılımcıların eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçların dağılımı

		FMS grubu (n=39)		Kontrol grubu (n=39)		p*
		n	%	n	%	
Eşlik eden hastalıklar	Hipertansiyon	10	25,6	3	7,7	0,068
	Diabetes mellitus	4	10,3	0	0	0,115
	Tiroid hastalıkları	3	7,7	0	0	0,240
	Astım	3	7,7	0	0	0,240
	Diğer eşlik eden hastalıklar	6	15,4	1	2,6	0,108
Kullanılan ilaçlar	Antihipertansif	10	25,6	3	7,7	0,068
	Antidiyabetik	4	10,3	0	0	0,115
	Tiroid hastalıkları için ilaçlar	3	7,7	0	0	0,240
	Astım ilaçları	1	2,6	0	0	1,000
	Antidepresanlar	1	2,6	0	0	1,000
	Diğer ilaçlar	3	7,7	2	5,1	1,000

*: Ki-kare testi, istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir, FMS: Fibromiyalji sendromu

Tablo 3. FMS ve kontrol grupları arasındaki semptom parametrelerinin karşılaştırılması

	FMS grubu Ortalama $\pm$ SS (n=39)	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SS (n=39)	p*
VAS ağrı skoru (0-10)	4,49 $\pm$ 1,89	0,97 $\pm$ 1,06	0,000
Yaygın ağrı indeksi (0-19)	8,44 $\pm$ 4,33	1,97 $\pm$ 1,61	0,000
Semptom şiddet skalası (0-12)	7,08 $\pm$ 2,39	3,28 $\pm$ 1,26	0,000
Fibromiyalji şiddet skalası (0-31)	15,51 $\pm$ 5,31	5,25 $\pm$ 2,24	0,000
Fibromiyalji etki anketi (0-100)	46,30 $\pm$ 18,86	16,64 $\pm$ 8,14	0,000
Yorgunluk şiddet skalası (0-7)	5,37 $\pm$ 1,44	3,16 $\pm$ 1,31	0,000
Beck depresyon envanteri (0-63)	13,77 $\pm$ 8,41	7,46 $\pm$ 6,20	0,001

*Mann-Whitney U testi, istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir, FMS: Fibromiyalji sendromu, VAS: Görsel analog skala, SS: Standart sapma

Tablo 4. FMS ve kontrol grupları arasında 6 dakikalık yürüme mesafesi ve KHT indeksinin karşılaştırılması

	FMS grubu Ortalama $\pm$ SS (min-maks) (n=39)	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SS (min-maks) (n=39)	p*
Altı dakikalık yürüme mesafesi (m)	492,26 $\pm$ 53,95 (350-570)	550,13 $\pm$ 44,56 (485-648)	0,000
KHT indeksi (atım)	14,33 $\pm$ 20,41 [(-33)-83]	18,89 $\pm$ 20,79 [(-18)-85]	0,294

*: Mann-Whitney U testi, istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir, FMS: Fibromiyalji sendromu, KHT: Kalp atım hızı toparlanma, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum

(p<0,05). Yirmi dört saatlik ortalama sistolik KB'de, gece sistolik KB'de azalma gözlenmiş olup, FMS grubunda ortalama azalma %5,29 $\pm$ 6,30 ve kontrol grubunda %6,82 $\pm$ 7,3 olarak bulunmuştur. İstatistiksel analiz, gruplar arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur (p>0,05).

FMS grubundaki katılımcıların semptom parametreleri üzerinde korelasyon analizi yapılmıştır. SSS skoru, YSS skoru ile ilişkilidir. Fibromiyalji şiddeti (FŞ) skala skoru ile YSS ve BDE skorları arasında pozitif ilişki, 6DYM ile ters ilişki vardır. FEA skoru, YSS ve BDE skorları ile ilişkilidir, ancak 6DYM skoru ile ilişkili değildir. Korelasyon analizi Tablo 5'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışma, FMS'li kadınlarda fibromiyaljinin kardiyorespiratuvar ve otonom sinir sistemi işlevleri ile yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. FMS hastaları, kontrol grubuna göre azalmış 6DYM sergilemiş olup, bu potansiyel kardiyovasküler etkileri önermektedir. KHT indeksi benzer olmasına rağmen, fibromiyalji hastalarında non-dipper KB patern prevalansı daha yüksektir. Daha yüksek fibromiyalji şiddeti, daha fazla yorgunluk ve depresyon ile ilişkilidir ve daha düşük şiddet daha iyi yürüme mesafesi ile ilişkilidir. Semptom şiddeti ile yorgunluk arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak semptom şiddeti ile depresyon arasında korelasyon

Tablo 5. FMS grubundaki katılımcıların semptom parametrelerinin FŞS, BDE ve 6DYM ile korelasyonu

		Yorgunluk şiddet ölçeği	Beck depresyon envanteri	Altı dakikalık yürüme mesafesi
Yaygın ağrı indeksi	r	0,018	0,161	0,162
	p	0,912*	0,328*	0,326*
Semptom şiddet ölçeği	r	0,665	0,289	-0,042
	p	0,000*	0,074*	0,801*
Fibromiyalji şiddet ölçeği	r	0,619	0,457	-0,444
	p	0,000*	0,000*	0,000*
Fibromiyalji etki anketi	r	0,717	0,541	-0,069
	p	0,000*	0,000*	0,675*

*: Spearman korelasyon analizi, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir, FMS: Fibromiyalji sendromu, BDE: Beck depresyon envanteri, 6DYM: Altı dakikalık yürüme mesafesi, FŞS: Fibromiyalji şiddet skalası

bulunmamaktadır. Araştırma, YAİ ile YŞS skorları, BDE veya 6DYM arasında korelasyon olmadığını ortaya koymuştur. Fibromiyaljinin etkisi, yorgunluk ve depresyon şiddeti ile ilişkilidir, ancak 6DYM ile ilişkili değildir. Çalışma, FMS'nin egzersiz kapasitesi ve iyi olma halini etkilediğini, ayrıca kardiyorespiratuvar sistemi, özellikle otonom sinir sistemi üzerindeki etkiler yoluyla etkilediğini ve semptom ilişkilerinin karmaşık olduğunu, hastalığın çok yönlü doğasını vurgulamıştır.

Çalışma, FMS tanılı bireylerin FMS olmayan bireylere göre azalmış egzersiz kapasitesi sergilediğini göstermiştir. Bu bulgu, önceki araştırmaların bulguları ile uyumludur ve FŞ ile ilişkilidir²⁷⁻²⁹. Araştırma, FMS'nin otonom sinir sistemi üzerindeki etkisini daha da vurgulamış olup, yükselmiş arteriyel KB gözlemlenmiştir⁴. Sağlıklı insanlarda, gece KB'de azalma, "dipping pattern" olarak bilinen, KB'nin sirkadiyen ritmi nedeniyle beklenir. Bu ritim, otonom sinir sistemi, özellikle sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir^{26,30}. Ancak, FMS hastaları sıklıkla kardiyovasküler risklerle ilişkili "non-dipping pattern" gösterir^{31,32}. Inal ve ark.⁶, FMS ile non-dipping KB arasında ilişki bulmuş olup, FMS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek frekans olduğunu, ek bir risk faktörü önerdiğini belirtmiştir. Çalışma, hem normotansif hem hipertansif bireyleri içermiş olup, her iki grupta da çoğunluğun non-dipping pattern'e sahip olduğunu, ancak FMS grubunda frekansın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, önceki araştırmalarla uyumlu olduğunu bulmuştur⁶. FMS hastalarının sağlıklı insanlara göre kardiyovasküler hastalık için daha yüksek riskte olduğu bilinmektedir^{33,34}. Özellikle orta-yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite seviyelerinin yetersizliği bundan sorumlu tutulmaktadır³³. Ancak, non-dipper pattern destekler^{43,44} FMS hastalarında artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir^{7,31,35}. Bu pattern, hem normotansif hem hipertansif bireylerde kardiyovasküler morbidite ile ilişkilendirilmiştir^{7,31}. Bu ilişki, ofis ve 24 saatlik AKB seviyeleri gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir³⁵. Bu nedenle, FMS hastalarının non-dipper pattern'e sahip olup olmadığını belirlemek için tek seferlik KB kontrollerine ek olarak

AKB izlemi yapmak, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Fibromiyalji hastalarında kardiyovasküler risk ile non-dipper pattern arasındaki ilişkiyi inceleyen büyük ölçekli çalışmalar bu konuda yardımcı olacaktır.

Egzersiz sonrası kalp hızındaki beklenen oranda düşüş, öncelikle parasempatik sinir sisteminin yeniden aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir⁵. Bu fenomen, optimal otonom sinir sistemi regülasyonunun bir göstergesi olarak hizmet eder ve böylece fizyolojik denge ve iyi olma halinin sürdürülmesine katkıda bulunur. Anormal KHT indeksi, egzersiz sonrası dakikada kalp hızında 12 atım veya daha az düşüş olarak tanımlanır ve iş yükü ve egzersiz sırasında kalp hızı değişikliklerinden bağımsız olarak mortaliteyi öngörür²⁵. FMS hastalarının egzersize azalmış kronotropik yanıt ve sağlıklı bireylere göre daha yavaş kalp hızı iyileşmesi olduğunu öneren çalışmaların yanı sıra^{36,37}, bizim çalışmamıza paralel olarak FMS hastalarının KHT indeksi açısından FMS olmayan bireylere benzer olduğunu bulan yazarlar da vardır³⁸. Benzer sonuçları bulan Bardal ve ark.³⁸, bizim çalışmamızdaki gibi submaksimal egzersiz testi sonrası KHT indeksi değerlendirmiştir. Çalışmalar arasındaki sonuç farkının, kullanılan test protokollerindeki varyasyonlara atfedildiği hipotez edilmektedir. Bardal ve ark.³⁸ tarafından daha önce belirtildiği gibi, KHT indeksi değerlendirme protokolünde, KHT dönemi sırasında karşılaştırılabilir mutlak yükün sürdürülmesini sağlayan durumlarda, FMS hastaları düşük aerobik kapasiteleri nedeniyle post-egzersiz kalp hızı oranında daha dar bir düşüş gösterebilir. Oysa hem Bardal ve ark.³⁸ çalışmasında hem de mevcut çalışmada, katılımcılar kalp hızı toparlanma döneminde dinlenmedeydi. Bu çalışmada gözlemlenen çelişkili bulgular, otonom sinir sistemi disfonksiyonunun karmaşık doğasını yansıtmaktadır. Mevcut çalışmalar genellikle FMS hastalarında sempatik hiperaktivite ve azalmış parasempatik aktivite rapor ederken, bazı yazarlar her iki sistemin de baskılanması ile karakterize otonom sistem inhibisyonunu rapor etmektedir⁴. Bu bulgu, KHT indeksi'nin FMS hastalarının otonom işlevini değerlendirmek için yanıltıcı bir metrik olabileceğini önermektedir.

Sayırsız çalışma, FMS'nin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini göstermiştir³⁹⁻⁴¹. FEA, FMS'nin tüm yönlerini ölçen spesifik bir ankettir. FMS hastaları ile yapılan çalışmalarda en yaygın kullanılan yaşam kalitesi skalasıdır⁴². Çalışmamız, FMS grubunun ortalama skorunu dikkate aldığında yaşam kalitesi üzerinde orta derecede etki bulmuştur. FEA skorları yorgunluk ve depresyon ile ilişkilidir, bu önceki çalışmaları destekler^{43,44}. Diğer taraftan, ağrı dağılımının genişliği ile YŞS skorları ve BDE skorları arasında korelasyon bulunmaması FMS'deki semptom ilişkilerinin karmaşık doğasını gösterir. Martinez ve ark.'nın⁴⁵ gözlemlediği gibi, gün içindeki ağrı seviyelerindeki dalgalanmalar FMS semptomları arasındaki ilişkilerin ayırt edilmesini karmaşıktırabilir. Ayrıca, fibromiyalji hastaları fibromiyalji olmayan hastalara göre daha kısa mesafeler yürürken, 6DYM ile toplam FEA skoru arasında korelasyon bulunmamıştır. Literatür, bu korelasyonun varlığı konusunda çelişkili sonuçlar içermektedir. Bazı çalışmalar ilişki bulmazken^{11,12}, diğerleri zayıf ila orta derecede anlamlı ilişkiler rapor etmiştir^{8,13,14}. Bu uyumsuzluklar, FMS'nin çok yönlü doğası ve ölçüm araçlarının hassasiyetinden kaynaklanabilir. FMS hastalarında, yorgunluk ve depresif ruh hali azalmış fiziksel kapasiteden daha fazla etkiye sahip olabilir. Bazı hastalar günlük aktiviteleri gerçekleştirmek için yüksek irade veya adaptif stratejiler geliştirebilir, bu da fiziksel performansları düşük olsa bile daha iyi yaşam kalitesi algılamalarına yol açar¹¹. 6DYM ve FEA farklı ancak tamamlayıcı bilgiler sağlar. Objektif performans testleri ve subjektif anketlerin birleştirilmesi, hastanın fonksiyonel kapasitesi ile hastalık yükü algısı arasındaki potansiyel uyumsuzlukları anlamak için esastır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın, FMS klinik parametreleri ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel doğası önemli bir kısıtlılık teşkil eder. Çalışma alanındaki FMS popülasyonunun mütevazı boyutu, gruplar içindeki hipertansif ve normotansif bireylerin varlığı ile birleştğinde sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlar. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı grupların heterojen doğasıdır. Gruplar, hipertansiyon, diyabet ve tiroid hastalığı gibi otonom sinir sistemini etkileyebilecek komorbiditeleri olan katılımcıları, ayrıca antihipertansif ve antidepresan gibi ilaç kullanan katılımcıları içermiştir. Her iki grupta benzer komorbidite seviyeleri, bu kısıtlılığın sonraki sonuçlar üzerindeki olumsuz etkisini azaltır. Sonraki çalışmalar, yeni hastaları dahil ederek çalışmamızdaki hasta popülasyonunu artırmayı ve grup içinde daha fazla homojenlik sağlamayı planlamaktadır.

SONUÇ

Bu çalışma, kadınlarda fibromiyaljinin kardiyorespiratuvar ve otonom sinir sistemi işlevleri ile yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bulgular, fibromiyalji olan kadınların

etkilenmemiş kadınlara göre daha kötü fiziksel kapasiteye sahip olduğunu önermektedir. Otonom sinir sistemi değerlendirmesi, parasempatik sinir sistemi ile ilişkili KHT indeksi'nin iki grup arasında benzer olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, sempatik sinir sistemi ile ilişkili ve 24 saatlik AKB izlemi ile belirlenen "non-dipper" pattern, fibromiyalji olan kadınlarda daha sık meydana gelmiştir. Bu sonuçlar, FMS hastalarında potansiyel kardiyovasküler riski ima eder ve otonom sinir sisteminin karmaşık doğasını vurgular. Yaşam kalitesi ve psikolojik faktörlerin etkisi dikkate alındığında, yorgunluk ve depresif semptomların fibromiyalji hastaları üzerindeki etkiyi şiddetlendirme kapasitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, fonksiyonel kapasite ile benzer bir ilişki gözlenmemiştir. Sonuç olarak, FMS hastalarını değerlendirirken ofis KB ölçümleri ile birlikte sirkadiyen KB ritimlerini dikkate almak kritik öneme sahiptir. FMS, fiziksel sınırlamalar, otonom dengesizlik ve psikolojik sıkıntıyı içeren çok yönlü bir bozukluktur. FMS'nin hastaların yaşamları üzerindeki etkisi fiziksel performans ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Bu, anlamak ve FMS hastalarını anlamak ve yaşamlarını iyileştirmek için önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için yerel etik kurul onayı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (protokol no: TÜTF-BAEK 2021/248, karar no: 12/02, tarih: 31.05.2021).

Hasta Onayı: Katılımcılar, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak çalışmaya katılmayı kabul ettiklerini, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak kanıtlamışlardır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.K., N.T., H.Ö., D.D.K., Dizayn: İ.K., N.T., H.Ö., D.D.K., Veri Toplama veya İşleme: İ.K., N.T., H.Ö., Analiz veya Yorumlama: İ.K., N.T., H.Ö., D.D.K., Literatür Arama: İ.K., N.T., H.Ö., D.D.K., Yazan: İ.K., N.T., H.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Wolfe F. Fibromyalgia wars. J Rheumatol. 2009;36:671-8.
2. Offenbaecher M, Kohls N, Ewert T, Sigl C, Hieblinger R, Toussaint LL, et al. Pain is not the major determinant of quality of life in fibromyalgia: results from a retrospective "real world" data analysis of fibromyalgia patients. Rheumatol Int. 2021;41:1995-2006.
3. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. Int J Mol Sci. 2021;22:3891.

4. Kocyigit BF, Akyol A. Coexistence of fibromyalgia syndrome and inflammatory rheumatic diseases, and autonomic cardiovascular system involvement in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2023;42:645-52.
5. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48:342-62.
6. Inal S, Inal EE, Okyay GU, Öztürk GT, Öneç K, Güz G. Fibromyalgia and nondipper circadian blood pressure variability. *J Clin Rheumatol*. 2014;20:422-6.
7. Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ J*. 2009;73:899-904.
8. Carbonell-Baeza A, Ruiz JR, Aparicio VA, Ortega FB, Delgado-Fernández M. The 6-minute walk test in female fibromyalgia patients: relationship with tenderness, symptomatology, quality of life, and coping strategies. *Pain Manag Nurs*. 2013;14:193-9.
9. Carrasco-Vega E, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas A, Romero-Galisteo RP, González-Sánchez M. Individuals with fibromyalgia have a different gait pattern and a reduced walk functional capacity: a systematic review with meta-analysis. *PeerJ*. 2022;10:e12908.
10. Homann D, Stefanello JM, Góes SM, Leite N. Impaired functional capacity and exacerbation of pain and exertion during the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. *Rev Bras Fisioter*. 2011;15:474-80.
11. Ayán C, Martín V, Alonso-Cortés B, Alvarez MJ, Valencia M, Barrientos MJ. Relationship between aerobic fitness and quality of life in female fibromyalgia patients. *Clin Rehabil*. 2007;21:1109-13.
12. Latorre-Román P, Santos-Campos M, Heredia-Jimenez J, Delgado-Fernández M, Soto-Hermoso V. Analysis of the performance of women with fibromyalgia in the six-minute walk test and its relation with health and quality of life. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014;54:511-7.
13. Pankoff BA, Overend TJ, Lucy SD, White KP. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2000;13:291-5.
14. Mannerkorpi K, Svantesson U, Broberg C. Relationships between performance-based tests and patients' ratings of activity limitations, self-efficacy, and pain in fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:259-64.
15. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319-29.
16. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the turkish version of the fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000;20:9-12.
17. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18:728-33.
18. Bennett RM, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol*. 2009;36:1304-11.
19. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-3.
20. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2012;32:27-31.
21. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
22. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Journal of Psychology*. 1988;6:118-22.
23. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48:783-5.
24. Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA, Ahmad S, Brown KK, Nathan SD. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16:439-45.
25. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341:1351-7.
26. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension*. 2013;62:988-94.
27. Ma J, Zhang T, Li X, Chen X, Zhao Q. Effects of aquatic physical therapy on clinical symptoms, physical function, and quality of life in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract*. 2024;40:205-23.
28. Tavares LF, Germano Maciel D, Pereira Barros da Silva TY, Brito Vieira WH. Comparison of functional and isokinetic performance between healthy women and women with fibromyalgia. *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24:248-52.
29. Akyol Y, Ulus Y, Tander B, Bilgici A, Kuru Ö. Muscle strength, fatigue, functional capacity, and proprioceptive acuity in patients with fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2013;59:292-8.
30. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002;15:111-8.
31. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528-36.
32. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996;27:130-5.
33. Acosta-Manzano P, Segura-Jiménez V, Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, Borges-Cosic M, et al. Do women with fibromyalgia present higher cardiovascular disease risk profile than healthy women? The al-ándalus project. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 105:61-7.
34. Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Fibromyalgia is associated with coronary heart disease: a population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:37-42.
35. Lempiäinen PA, Ylitalo A, Huikuri H, Kesäniemi YA, Ukkola OH. Non-dipping blood pressure pattern is associated with cardiovascular events in a 21-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2024;38:444-51.
36. Schamne JC, Ressetti JC, Lima-Silva AE, Okuno NM. Impaired cardiac autonomic control in women with fibromyalgia is independent of their physical fitness. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:S278-83.
37. da Cunha Ribeiro RP, Roschel H, Artioli GG, Dassouki T, Perandini LA, Calich AL, et al. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R190.
38. Bardal EM, Olsen TV, Ettema G, Mork PJ. Metabolic rate, cardiac response, and aerobic capacity in fibromyalgia: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:417-20.
39. Garip Y, Öztaş D, Güler T. Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life. *Agri*. 2016;28:165-70.
40. Sönmez İ, Köşger F, Karasel S, Tosun Ö. Kadın fibromiyalji hastalarında hastalık algısının ağrı ve depresyonla ilişkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2015;16:329-36.
41. Şaş S, Koçak FA, Tuncay F. Fibromiyalji sendromunda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Ahi Evran Medical Journal*. 2019;3:48-53.
42. Assumpção A, Sauer JF, Mango PC, Pascual Marques A. Physical function interfering with pain and symptoms in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S57-63.
43. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, et al. The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:71.
44. Sivas FA, Başkan BM, Aktekin LA, Çınar NK, Yurdakul FG, Özoran K. Fibromiyalji hastalarında depresyon, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2009;55.
45. Martinez JE, Domingues C, Davolos FJC, Martinez LC, Gozzano JOA. Fibromyalgia patients' quality of life and pain intensity variation. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48:325-8.



UşakEğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Gönderilen Antinükleer Antikor Testi Sonuçlarının ve İmmünoblot ANA Profil Testi ile Uyumunun Retrospektif Analiz

A Retrospective Analysis of Antinuclear Antibody Test Results Sent to the Medical Microbiology Laboratory of Uşak Training and Research Hospital and Compatibility with the Immunoblot ANA Profile Test Concordance

Betül GÜNAYDIN¹, Hüseyin Haydar KUTLU²

¹Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Uşak, Türkiye

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda antinükleer antikor indirekt immüno Floresan (ANA-İİF) test istemiyle çeşitli kliniklerden gönderilen numuneleri retrospektif olarak tarayarak, ANA-İİF patern dağılımı, ANA-İİF ile anti-ekstrakte edilebilir antijen (anti-ENA) immünoblot testleri arasındaki uyumu değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Otoimmün hastalık şüphesiyle *** Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01.01.2023-31.12.2024 tarihleri arasında ANA-İİF test istemiyle çeşitli kliniklerden gönderilen 6,980 numune verisi retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu numunelerin ANA-İİF testleri ve beraberinde çalışılırsa anti-ENA immünoblot test sonuçları değerlendirilmiştir. Anti-ENA immünoblot test panelinde yoğun ince benekli 70 (DFS70), histon, nükleozom, Sjögren sendromu antijeni-A, Sjögren sendromu antijeni-B, Mi-2, Ku, Ro-52, Scl-70, PM-Scl100, sentromer protein-B, Sm, nRNP/Sm, proliferasyon hücre nükleer antijeni, Jo-1, M2, Ribozomal P antijenlerine karşı otoantikörler araştırılmaktadır.

Bulgular: Numunelerin %34,1'inde (2380/6980) çeşitli patern ve titrelerde ANA pozitifliği saptanmıştır. En sık gözlenen paternler sırasıyla; ince benekli [anti-hücre-4 (AC-4), %22,23], DFS (AC-2, %14,12) ve nükleoler (AC-8, AC-9, AC-10; %10) paternlerdir. ANA ile ENA test sonuçları arasında en yüksek uyum sentromer (AC-3) ve topoizomeras I-benzeri (AC-29) paternlerde gözlenmiştir. İmmünoblot testinde en sık saptanan otoantikör hedefleri DFS70 ve Mi-2 antijenleridir.

Sonuç: Otoimmün hastalık şüphesiyle gönderilen örneklerde DFS70 otoantikörlerinin belirgin oranda yer aldığı görülmüştür. Bu nedenle, DFS70 ve Mi-2 antijenlerini içeren test panelleri değerli olmakla birlikte, klinik verilerin de dahil edildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antinükleer antikor, anti-ENA immünoblot, DFS70, Mi-2

ABSTRACT

Aim: In our study, we retrospectively analyzed samples sent from various clinics with antinuclear antibody indirect immunofluorescence (ANA-IIF) test requests, aiming to evaluate the distribution of ANA-IIF patterns and the concordance between ANA-IIF and anti-extractable nuclear antigens (anti-ENA) immunoblot test results.

Materials and Methods: A total of 6.980 samples submitted with ANA-IIF test requests from various clinics to the Medical Microbiology Laboratory of Uşak Training and Research Hospital between January 1, 2023, and December 31, 2024, were retrospectively evaluated due to suspected autoimmune disease. The ANA-IIF test results of these samples, along with the anti-ENA immunoblot test results—if performed—were assessed. The

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Betül GÜNAYDIN, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Uşak, Türkiye

E-posta: xxxxxxxxxx **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9864-838X

Geliş Tarihi/Received: 04.08.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.10.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Günaydin B, Kutlu HH. A retrospective analysis of anti-nuclear antibody test results sent to the Medical Microbiology Laboratory of Uşak Training and Research Hospital and compatibility with the immunoblot ANA profile test concordance. Nam Kem Med J. 2025;13(4):427-433



©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.

anti-ENA immunoblot test panel includes the detection of autoantibodies against the following antigens: dense fine speckled 70 (DFS70), histone, nucleosome, Sjögren's syndrome antigen-A, Sjögren's syndrome antigen-B, Mi-2, Ku, Ro-52, Scl-70, PM-Scl100, centromere protein-B, Sm, nRNP/Sm, proliferating cell nuclear antigen, Jo-1, M2, and ribosomal P protein.

Results: ANA positivity was detected in 34.1% (2,380/6,980) of the samples, with various patterns and titers. The most common patterns were fine speckled (AC-4, 22.23%), DFS (AC-2, 14.12%), and nucleolar (AC-8, AC-9, AC-10; 10%). The highest concordance between ANA and ENA results was observed in centromere (AC-3) and topoisomerase I-like (AC-29) patterns. In the immunoblot test, DFS70 and Mi-2 antigens were the most frequently detected targets.

Conclusion: DFS70 autoantibodies were found to be prevalent among samples with suspected autoimmune disease. Therefore, panels including DFS70 and Mi-2 antigens are valuable; however, further studies incorporating clinical data are necessary to better clarify their diagnostic relevance and appropriate usage.

Keywords: Antinuclear antibody, anti-ENA immunoblot, DFS70, Mi-2

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar, "immünolojik tolerans" durumunun bozulduğu, organizmanın kendi antijenlerine karşı otoantikor geliştirdiği durumlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) otoimmün hastalıkların prevalansı yaklaşık %7-8 olarak bildirilmiştir. Sanayileşmiş ülkelerde bu oran yaklaşık %5¹ olarak tahmin edilmektedir. ABD'den bir rapor, otoimmün hastalıklara yönelik ulusal harcamaların sürekli arttığını da belirtmektedir². Otoimmün hastalıklar genel olarak iki kategoriye ayrılır: sistemik ve organ-spesifik. Sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit (RA), juvenil idiyopatik artrit, skleroderma, sistemik skleroz (SSc), Sjögren sendromu, polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM) gibi durumları içerir. Otoantikorlar, bu hastalıkların tanısı, tedavisi ve izlenmesinde kritik rol oynar. Otoimmün hastalıkların tanısında yaygın olarak değerlendirilen antinükleer antikorlar (ANA), hücre çekirdeği içindeki çeşitli antijenleri hedefleyen büyük bir otoantikor grubunu oluşturur¹. Ancak "antinükleer antikor" terimi, sitoplazmik ve mitotik yapılara yönelik otoantikorları kapsamadığından, artık "anti-hücre antikor" terimi tercih edilmektedir. Bu kapsayıcı terminolojinin kullanımını teşvik etmek ve sonuç raporlamasını standartlaştırmak amacıyla, Uluslararası Antinükleer Antikor Paternleri Konsensüsü (ICAP), anti-hücre (AC) kod sistemini tanıtmıştır³. ANA tanısında altın standart yöntem, indirekt immüno floresan (İİF) testidir. Bu yöntemde kullanılan ideal substrat, insan laringeal karsinomdan türetilen Hep-2 hücreleridir. Bu hücreler, geniş bir nükleer, sitoplazmik ve mitotik yapı yelpazesi ifade ettiğinden, otoantikorların varlığında tespiti için tercih edilir. ANA sonucunun pozitif olduğu durumlarda, spesifik otoantikorların varlığı, ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı antikorlar test edilerek araştırılmalıdır. Bu amaçla enzim-bağlı immüno sorbent test (ELISA) veya immüno blot tekniklerinden yararlanılabilir. Bazı klinik durumlarda ANA-İİF testi yanlış negatif sonuç verebilir. Bu gibi durumlarda, özellikle klinik şüphe yüksekse, anti-ENA testi yine de düşünülebilir. Çalışmamızda, laboratuvarımıza otoimmün hastalık şüphesiyle

ANA-İİF testi isteğiyle gönderilen hasta örnekleri retrospektif olarak analiz edilmiştir¹. Amaç, ANA paternlerinin dağılımını değerlendirmek ve ANA-İİF testi sonuçları ile eşzamanlı istenen veya refleks olarak eklenen anti-ENA immüno blot testi sonuçları arasındaki uyumu incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örnek Seçimi

Bu çalışmada, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01.01.2023 ile 31.12.2024 tarihleri arasında otoimmün hastalık şüphesiyle ANA-İİF testi isteğiyle gönderilen 6980 örneğe ait veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışma Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 321-321-20, tarih: 15.02.2024).

ANA-İİF Testi

ANA-İİF testi için örnekler, üretici talimatlarına göre 1:100 tarama dilüsyonunda HEp-20-10 hücreleri ve maymun karaciğeri substratı kullanılarak İİF test kiti (Euroimmun, Almanya) ile işlenmiştir. Değerlendirme, Eurostar III floresan mikroskobu (Euroimmun AG, Lübeck, Almanya) altında 200x ve 400x büyütmede görsel olarak yapılmıştır. Raporlama, ilgili AC kodları dahil olmak üzere ICAP standartlarına göre gerçekleştirilmiştir. Nükleer bölgede boyanma gösteren hücreler, ilgili pozitiflik titresiyle birlikte raporlanmıştır. Buna karşılık, nükleer boyanma göstermeyen ancak sitoplazmik ve/veya mitotik boyanma gösteren paternler "ANA negatif, yoruma bakınız" olarak raporlanmış ve gözlenen patern yorum bölümünde açıklanmıştır.

Anti-ENA İmmüno blot Testi

Anti-ENA tespiti, Mi-2, Ku, yoğun ince benekli 70 (DFS70) dahil EUROLINE ANA Profil test kiti (Euroimmun, Almanya) ile immüno blot yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu kit, aşağıdaki antijenlere karşı oluşan otoantikorları tespit eder:

DFS70, histon, nükleozom, Sjögren sendromu antijeni-A (SS-A), Sjögren sendromu antijeni-B (SS-B), DNA helikaz (Mi-2), DNA bağlayıcı nükleer protein (Ku), Sjögren sendromu antijeni (Ro-52), topoizomeraz-1 (Scl-70), histidin tRNA sentetaz (PM-Scl100), sentromer protein-B (CENP-B), Smith antijeni (Sm), nükleer ribonükleoprotein/Smith antijeni (nRNP/Sm), proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA), sitoplazmik histidil tRNA sentetaz (Jo-1), piruvat dehidrojenaz kompleksi-E2 (M2) ve ribozomal P. Laboratuvarımızda çift iplikli DNA otoantikörlerinin (anti-dsDNA) tespiti için hem ANA-İİF hem de ELISA testleri kullanıldığından, bu antikörlerin sonuçları çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Her ANA-İİF ve anti-ENA immünoblot sonucunun sayısı ve yüzdesi hesaplanmış ve bulgular tablolarda sunulmuştur. Oranlar için %95 güven aralıkları (GA), SPSS sürüm 27 kullanılarak hesaplanmıştır. Yeterli örneklem büyüklüğüne sahip paternler için Wilson yöntemi uygulanmış, küçük örneklem büyüklüklerine veya nadir olaylara sahip paternler için Clopper-Pearson (tam) yöntemi kullanılmıştır. ANA ve ENA test sonuçları arasındaki uyum, her iki testin pozitif ve negatif sonuçlarından oluşan 2x2 kontenjans tablosu temel alınarak Cohen kappa (κ) katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. Cohen kappa aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\kappa = (P_o - P_e) / (1 - P_e),$$

burada P_o gözlenen uyumu ve P_e tesadüfi uyumu temsil eder. κ değerlerinin yorumu, yaygın kabul gören Landis ve Koch sınıflandırmasına dayalıdır: $\kappa < 0,00$ = kötü, $0,00-0,20$ = hafif, $0,21-0,40$ = orta, $0,41-0,60$ = orta derecede, $0,61-0,80$ = önemli ve $0,81-1,00$ = neredeyse mükemmel uyum. Ayrıca, ANA ve ENA pozitifliği arasındaki istatistiksel ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare (χ^2) testi yapılmıştır. P-değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 27 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ANA testi isteğiyle gönderilen 6980 örnek retrospektif olarak analiz edilmiştir. İncelenen hasta örnekleri arasında ANA-İİF pozitifliği çeşitli paternler ve titrelerde %34,1 (2380/6980) olarak tespit edilmiştir. Pozitif sonuçların patern tipine göre dağılımı şu şekildedir: tek paternler %73,70 (1754/2380), çift paternler %23,28 (554/2380) ve üçlü paternler %3,02 (72/2380). Tek paternli olanlar arasında: nükleer %55,17 (1313/2380), sitoplazmik %13,19 (314/2380) ve mitotik %5,34 (127/2380). Tek patern

pozitifliği olan örnekler arasında en sık raporlanan patern "ince benekli (AC-4)" olup, tüm pozitif örneklerin %22,23'ünü (529/2380) oluşturmuştur. Bunu "DFS (AC-2)" ve "nükleolar (AC-8, 9, 10)" paternler izlemiştir. En yaygın raporlanan sitoplazmik ve mitotik paternler sırasıyla "ANA-negatif, sitoplazmik ince benekli (AC-20)" ve "ANA-negatif, intercellular köprü (midbody)" olmuştur. Çift paternler pozitif örneklerin %23,28'inde (554/2380) ve üçlü paternler %3,02'sinde (72/2380) gözlenmiştir. Diğer raporlanan pozitif paternlerin sayısal verileri ve oranları Tablo 1'de sunulmuştur. 6980 örnek arasında, eşzamanlı veya refleks test isteği nedeniyle 4069 örnekte anti-ENA immünoblot testi yapılmıştır. Bu 4069 örneğin 1994'ü ANA-İİF pozitif olarak raporlanmışken, 2075'i ANA-İİF negatiftir. Laboratuvarımızda kullanılan anti-ENA immünoblot testinde yer alan antijenlerle ilişkili ANA paternleri ile ANA-ENA testleri arasındaki uyum ve GA Tablo 2'de sunulmuştur. ANA ve ENA arasındaki en yüksek uyumu gösteren paternler "sentromer (AC-3)" ve "topoizomeraz I-benzeri (AC-29)" olup, bunu "pleomorfik PCNA (AC-13)" ve "ANA-negatif sitoplazmik retiküler (AC-21)" paternler izlemiştir. Anti-ENA immünoblot testi ile test edilen 1994 ANA-İİF-pozitif örnek arasında 1106'sı anti-ENA antikörleri açısından pozitif bulunmuş ve bu nedenle ANA-ENA uyumlu olarak kabul edilmiştir. Eşzamanlı anti-ENA immünoblot testi isteği olan negatif ANA-İİF testi içeren 2075 örnekte 1883'ü negatif bulunmuş ve ANA-ENA uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Eşzamanlı ANA-İİF ve anti-ENA immünoblot testi isteği olan hastalar için ANA-ENA uyum oranları Tablo 3'te sunulmuştur. ANA ve ENA test sonuçları arasındaki uyum için toplam 4069 serum örneği değerlendirilmiştir. ANA ve ENA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir [χ^2 (1, N=4069)=1267,5, $p < 0,001$, $\phi = 0,56$]. Cohen'in kappa katsayısı 0,46 (%95 GA: 0,42-0,50) olup, iki test arasında orta düzeyde uyum olduğunu göstermektedir. Ki-kare testi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterirken, kappa değeri ANA ve ENA sonuçları arasındaki genel uyumun orta düzeyde olduğunu ve bu iki testin tanısal değerlendirmede tamamen birbirinin yerine geçemeyeceğini ima etmektedir. Anti-ENA testi yapılan 4069 örnek arasında, ANA-İİF testi pozitif veya negatif olan tüm örneklerde gözlenen çoklu otoantikör pozitifliği olguları dahil olmak üzere toplam 1917 otoantikör tespit edilmiştir. Anti-ENA testlerinde tanımlanan tüm otoantikörler Tablo 4'te listelenmiştir. ANA negatif çıkan 4600 örnek arasında 2525'inde anti-ENA testi isteği bulunmamıştır. Kalan 2075 örnek için anti-ENA immünoblot testi, klinisyenler tarafından ANA testiyle eşzamanlı olarak istenmiştir. Bunların 1883'ü (%90,75) anti-ENA açısından da negatiftir. Ancak 192 örnekte (%9,25), ANA-İİF sonucu negatif olmasına rağmen çeşitli otoantikörler pozitif olarak tespit edilmiştir. ANA-negatif ancak anti-ENA-pozitif örneklerde tanımlanan en sık beş otoantikörün sayısal verileri ve oranları Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 1. Antinükleer antikor dolaylı immüno Floresan (ANA-İİF) testinde tek patern pozitifliği gösteren örneklerin dağılımı (n=1754)

AC kodu	Patern adı	n (%)	AC kodu	Patern adı	n (%)	AC kodu	Pattern adı	n (%)
Nükleer		1313 (55,17)	Sitoplazmik		314 (13,19)	Mitotik		127 (5,34)
AC-1	Homojen	96 (4,03)	AC-15	Sitoplazmik fibrillar linear	15 (0,63)	AC-24	Sentrozom	26 (1,09)
AC-2	Yoğun ince benekli	336 (14,12)	AC-16	Sitoplazmik fibriler filamentöz	33 (1,39)	AC-25,26	İğ iplikçikleri	49 (2,06)
AC-3	Sentromer	42 (1,77)	AC-17	Sitoplazmik fibriler segmental	2 (0,08)	AC-27	Hücreler arası köprü	52 (2,19)
AC-4	İnce benekli	529 (22,23)	AC-15,16,17	Sitoplazmik fibriler	44 (1,85)	AC-28	Mitotik kromozomal	0 (0)
AC-5	Kaba benekli	22 (0,93)	AC-18	Sitoplazmik ayrık noktalar	4 (0,17)			
AC-6	Çoklu nükleer noktalar	6 (0,25)	AC-19	Sitoplazmik yoğun ince benekli	11 (0,46)			
AC-7	Az sayıda nükleer nokta	7 (0,29)	AC-20	Cytoplasmic fine speckled	126 (5,29)			
AC-8,9,10	Nükleer	238 (10)	AC-21	Sitoplazmik ince benekli	56 (2,35)			
AC-11,12	Nükleer membran	17 (0,71)	AC-22	Sitoplazmik polar benekli	14 (0,59)			
AC-13	Pleomorfik PCNA	17 (0,71)	AC-23	Sitoplazmik çubuklar ve halkalar	9 (0,38)			
AC-14	Pleomorfik CENP-F	0 (0)						
AC-29	Topoizomerez-I benzeri	3 (0,13)						

AC: Anti-hücre, s: Sayı, P: Yüzde, PCNA: Proliferasyon hücre nükleer antijeni, CENP-F: Sentromer protein-F

Tablo 2. Ekstrakte edilebilir antijen (ENA) immüno blot testindeki antijenlere karşılık gelen otoantikorlar, ilişkili antinükleer antikor dolaylı immüno Floresan (ANA-İİF) paternleri ve ANA-ENA uyum oranları

AC kodu*	Patern adı	İlişkili antijen	Anti-ENA testi yapılan (n)	ANA-ENA uyumlu (n)	ANA-ENA uyum oranı (%)	%95 GA
Pozitif tek paternler			1450	736	50,76	0,48-0,53
Nükleer			1213	711	58,62	0,56-0,61
AC-1	Homojen	Nükleozom, Histon	83	31	37,35	0,28-0,48
AC-2	Yoğun ince benekli	DFS70	311	216	69,45	0,64-0,74
AC-3	Sentromer	CENP-B	40	40	100	0,91-1,00
AC-4	İnce benekli	SS-A, SS-B, Mi-2, Ku	494	342	69,23	0,65-0,73
AC-5	Kaba benekli	nRNP/Sm, Sm	21	14	66,67	0,45-0,83
AC-8, 9, 10	Nükleoler	PM/Scl-100	225	49	21,78	0,17-0,28
AC-13	Pleomorfik PCNA	PCNA	17	16	94,12	0,73-0,99
AC-29	Topoizomerez-I benzeri	Scl-70	3	3	100	0,29-1,00
Cytoplasmic			163	25	15,3	0,11-0,22
AC-19	Sitoplazmik yoğun ince benekli	Ribosomal P	7	1	14,29	0,00-0,58
AC-20	Sitoplazmik ince benekli	Jo-1	68	3	1,47	0,01-0,12
AC-21	Sitoplazmik retiküler	M2	28	21	75	0,57-0,87
Pozitif çift paternler			476	317	66,60	0,62-0,71
Pozitif üçlü paternler			68	53	77,94	0,67-0,86
Toplam			1994	1106	55,47	0,53-0,58

*Yalnızca anti-ENA immüno blot testindeki antijene karşılık gelen ANA-İİF paternleri (1841/1994) tabloya dahil edilmiştir.

AC: Anti-hücre, ANA: Antinükleer antikor, ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen, PCNA: Proliferasyon hücre nükleer antijeni, CENP-B: Sentromer protein-B, GA: Güven aralığı, SS-A: Sjögren sendromu antijeni-A, SS-B: Sjögren sendromu antijeni-B, DFS70: Yoğun ince benekli 70

Tablo 3. Eş zamanlı antinükleer antikor dolaylı immüno Floresan (ANA-İİF) ve anti-ekstrakte edilebilir antijen (ENA) immüno blot testi istemi olan hastalarda ANA-İİF pozitifliğine göre ANA-ENA uyum oranı (n=4069)

	ENA pozitif	ENA negatif	Toplam
ANA pozitif	1106 (55,5%-85,2%)	888 (44,5%-32,0%)	1994 (100%-49,0%)
ANA negatif	192 (9,3%-14,8%)	1883 (90,7%-68,0%)	2075 (100%-51,0%)
Toplam	1298 (100%)	2771 (100%)	4069 (100%)

Her bir hücredeki değerler n (sıra %, sütun %) olarak sunulmuştur,
ANA: Antinükleer antikor, ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen, İİF: Dolaylı immüno Floresan

Tablo 4. Anti-ENA immüno blot testinde pozitif çıkan örneklerde otoantikorların antijen dağılımı (n=1917)

	DFS70	Mi-2	Ro-52	PM-Scl100	Ku	SS-A	M2	Scl-70	Jo-1	RNP	SS-B	Sentromer	Histone	PCNA	Sentromer	Nükleozom	Sm	Toplam
Numara (n)	336	238	215	174	133	126	125	91	86	83	73	68	60	43	31	23	12	1917
Yüzde (%)	17,5	12,4	11,2	9,1	6,9	6,6	6,5	4,8	4,5	4,3	3,8	3,6	3,1	2,3	1,6	1,2	0,6	100

ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen, DFS70: Yoğun ince benekli 70, SS-A: Sjögren sendromu antijeni-A, PCNA: Proliferasyon hücre nükleer antijeni

Tablo 5. ANA negatif örneklerde anti-ENA immüno blot sonuçları (n=4600)

	İstenmedi	Negatif	Ro-52	Jo-1	PM-Scl100	M2	Mi-2	Diğerleri	Toplam
Numara (n)	2525	1883	39	33	22	16	15	67	4600
Yüzde (%)	54,9	40,9	0,9	0,7	0,5	0,3	0,3	1,5	100

ANA: Antinükleer antikor, ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen

TARTIŞMA

ANA pozitifliğinin sıklığı, hasta popülasyonu ve yönlendirme kriterlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Sistemik otoimmün hastalık şüphesiyle yönlendirilen hastalardan elde edilen ANA test sonuçlarını değerlendiren önceki çalışmalar, pozitiflik oranlarını %15,4 ile %41,2 arasında bildirmiştir⁴⁻⁸. Örneklemimizdeki hasta sayısının ülkemizdeki literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha büyük olması, sonuçların güvenilirliğini artırır. Kohortumuzda ANA pozitiflik oranı %34,1 olup, bu önceki bulgularla uyumludur. ANA-pozitif örnekler arasında %55,17'si nükleer boyanma paterni, %13,19'u sitoplazmik patern ve %5,34'ü mitotik patern göstermiştir. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla uyumludur.

Örneğin, Stinton ve ark.⁹, 2724 ANA-İİF test edilmiş örnekten 1102'sinde (%40,5) nükleer patern ve 402'sinde (%14,8) sitoplazmik patern tanımlamıştır. Benzer şekilde, Karakeçe ve ark.⁴, nükleer, nükleolar, mitotik ve sitoplazmik paternlerin dağılımını sırasıyla %56,2, %16,2, %14 ve %13,6 olarak rapor etmiştir. ANA-pozitif sonuçlar arasında sitoplazmik boyanmanın oranı %6,4 ile %21 arasında bildirilmiştir¹⁰. Çalışmamızda izole sitoplazmik boyanma oranı %13,19 olup, bu da bu aralıkta yer almaktadır. Sistemik otoimmün hastalık şüphesiyle test edilen hastalarda en yaygın ANA-İİF paterni, benekli/granüler tip (AC-4, 5) olup, bunu homojen patern

(AC-1) izler^{11,12}. Benekli patern, SLE, SSc, karışık bağ dokusu hastalığı, miyozit ve Sjögren sendromu gibi geniş bir otoimmün bozukluk yelpazesinde görülür. Homojen patern de SLE, RA, juvenil kronik artrit ve Sjögren sendromunda sıklıkla gözlenir. Aras ve ark.¹³, çeşitli kliniklerden ANA testlerini analizlerinde yoğun ince benekli paternin (AC-2) en sık olduğunu rapor etmiştir. Benzer şekilde, 3330 ANA-İİF sonucunun retrospektif incelemesinde Arslan ve Togay¹⁴, benekli (AC-4, 5), yoğun ince benekli (AC-2) ve nükleolar (AC-8, 9, 10) paternleri sırasıyla %30,3, %21,7 ve %19 oranlarında en yaygın olarak bulmuştur. Bulgularımız buna uyumlu olup, ince benekli (AC-4), yoğun ince benekli (AC-2) ve nükleolar (AC-8, 9, 10) paternler çalışmamızda da en yaygın olanlar olup, olguların sırasıyla %22,23, %14,12 ve %10'unda gözlenmiştir. ANA pozitifliğinin sağlıklı bireylerde %20'ye kadar bulunabileceği iyi bilinen bir durumdur ve bu olguların neredeyse yarısı anti-DFS70 antikorlarıyla ilişkilidir¹⁵. Yoğun ince benekli patern, kronik enflamatuvar hastalıklar, kanser, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, alopesi areata ve atopik dermatit gibi çeşitli otoimmün olmayan durumlarda da gözlenmiştir¹⁶. Takeichi ve ark.¹⁷, çalışmalarında DFS70 otoantikorlarının keratinositlerde proenflamatuvar sitokinleri tetiklediğini göstererek, bu antikorlar ile enflamasyon arasındaki bağlantıyı kurmuştur. Özellikle klinik ön seçim yapılmayan çalışmalarda bu patern daha sık rapor edilir. Sonuçlarımız, hastaların

%14,12'sinde (n=336) yoğun ince benekli patern gösterdiğini ve bu gözlemin literatürdeki önceki bulguları desteklediğini göstermektedir. ANA-İİF ve anti-ENA immünoblot testleri arasındaki uyumu değerlendiren iki önceki çalışmada, en yüksek uyum sentromer (AC-3) paterni ile gözlenmiştir ve uyum oranları sırasıyla %92 ve %77,77'dir^{13,14}. Benzer şekilde, çalışmamızda bu patern %100 uyum göstererek en yüksek uyumu sergilemiştir. Bu paternle ilişkili antijenler CENP-A, CENP-B, CENP-C ve daha az yaygın olarak CENP-D'yi içerir¹. Bunlardan yalnızca CENP-B, laboratuvarımızda kullanılan anti-ENA immünoblot test panelinde yer alır. Gözlenen mükemmel uyum, mevcut panelin ANA-İİF'deki sentromer paterninden sorumlu otoantikoru tespit etmek için büyük ölçüde yeterli olduğunu önerir. İlginç bir şekilde, çalışmamız topoizomerase I-benzeri boyanma paterni (AC-29) için %100 ve pleomorfik PCNA paterni (AC-13) için %94,12 uyum göstermiş olup, bu oranlar önceki raporlanan oranlardan daha yüksektir. Bu, ilişkili otoantikörlerin yüksek spesifitesine atfedilebilir. Kohortumuzda yoğun ince benekli (AC-2) patern için uyum oranı %69,45'tir. Önceki çalışmalar bu patern için %85 ve %37,98 uyum oranları bildirmiştir^{13,14}. Gurbuz ve ark.¹⁸, DFS-pozitif olguları inceleyen çalışmalarında ANA-İİF testindeki yoğun ince benekli (AC-2) patern için uyum oranını %81,9 olarak belirlemiştir. Bu patern gösteren 221 örneğin anti-ENA immünoblot test sonuçlarını karşılaştırdıklarında, 40 örnekte DFS70 otoantikörünü tespit edemediklerini ve bunlardan 7'sinde beş farklı otoantikör tespit edildiğini belirtmişlerdir. Bu değişkenlik, AC-2 paterninin daha geniş bir otoantikör yelpazesine ilişkili olabileceğini ve yalnızca DFS70 ile sınırlı olmadığını destekler. Çalışmamızda, anti-ENA immünoblot ile test edilen örnekler arasında en sık tespit edilen otoantikör %17,5 oranında (336/1917) anti-DFS70'dir. Benzer şekilde, DFS70 içeren bir immünoblot paneli kullanan başka bir çalışmada bu otoantikör en yaygın olup, %20,65 sıklığındadır¹⁹. Kohortumuzda ikinci en sık antikör anti-Mi-2'dir. 1976'da DM hastasında ilk kez tanımlanan anti-Mi-2, başlangıçta DM için bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir²⁰. Ancak sonraki çalışmalar, PM için de potansiyel faydasını göstermiştir. ANA pozitifliği tek başına DM/PM için nispeten zayıf bir biyobelirteç olsa da, spesifik ENA antikörlerinin varlığı daha bilgilendirici olabilir. Çalışmamızda üçüncü en sık tespit edilen antikör anti-Ro-52 olup, PM/DM'de en yaygın gözlenen ENA tipidir ve ayırıcı tanıda değerli rol oynar¹. Sonuçlarımızdaki anti-Mi-2 ve anti-Ro-52'nin görece yüksek sıklığı, sistemik otoimmün hastalıkların değerlendirilmesinde, özellikle rutin klinik uygulamada standart ENA immünoblot testleriyle birlikte hastalık-odaklı miyozit panellerinin dahil edilmesinin potansiyel tanılal faydasını vurgular. Eşzamanlı ANA-İİF ve anti-ENA immünoblot testi yapılan 2075 örnek arasında 1883 (%90,74) her iki yöntemle negatifken, 192 (%9,25) ANA-negatif ancak ENA panelinde en az bir otoantikör pozitif çıkmıştır. ANA-negatif örneklerde en sık tespit edilen otoantikörler anti-Ro-52, anti-PM-Scl100 ve anti-Jo-1'dir.

Dikkat çekici olarak, Gür Vural ve ark.⁷, çalışmalarında ANA-negatif örneklerde aynı ilk üç antikörü tanımlamıştır¹⁹. Ro-52 ve SS-A otoantikörleri Sjögren sendromu ile ilişkilidir, Jo-1 otoantikörü ise enflamatuvar miyopatilerle bağlantılıdır. SS-A, Ro-52, Jo-1 ve ribozomal P antijenleri Hep-2 hücrelerinde yeterince eksprese edilmediğinden, ANA-İİF testlerinde yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, ANA-İİF testi negatif olsa bile, özellikle klinik şüphe yüksekse anti-ENA immünoblot testi yapılması önerilir¹. Bu, ANA-negatif olgularda anti-Ro-52 ve anti-Jo-1'in tespitini açıklayabilir. Ancak, anti-PM-Scl100 antikörlerinin davranışını netleştirmek için farklı ticari kitler kullanan birden fazla merkezden ve daha büyük örneklem boyutlu çalışmalar gereklidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, örnek popülasyonundaki belirli paternlerin yetersiz sayısı olup, bu paternler için ANA-ENA uyumunun değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Bir diğer kısıtlılık, bazı paternlerde ileri karakterizasyon yapılamamasıdır; örneğin nükleolar (AC-8, 9, 10), nükleer membran (AC-11, 12) ve sitoplazmik fibriller paternler (AC-15, 16, 17).

SONUÇ

Sonuç olarak, anti-ENA immünoblot testi ANA-İİF ile birlikte yapıldığında belirli hasta gruplarına ayrılmalıdır, çünkü tüm hastaların rutin test edilmesi gereksiz sağlık harcamalarına yol açabilir. Çalışmamız, anti-DFS70 ve anti-Mi-2 antikörlerinin yüksek sıklığını tanımlamıştır. Bu spesifisiteyi içeren ENA panellerinin yanı sıra hastalık-odaklı miyozit antikör panellerinin, otoimmün hastalıkların tanısında değerli destek sağlayabileceğine inanmaktayız. Ancak, tam tanılal faydasını değerlendirmek için daha geniş örneklem boyutlu ve entegre klinik verili çalışmalar gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 321-321-20, tarih: 15.02.2024).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.G., Dizayn: B.G., H.H.K., Veri Toplama veya İşleme: B.G., Analiz veya Yorumlama: B.G., H.H.K., Literatür Arama: B.G., H.H.K., Yazan: B.G., H.H.K.

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

Finansal Destek: Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (proje no: 2021/100).

KAYNAKLAR

1. Klimud. Otoantikörlerin laboratuvar tanısı rehberi. 2020.
2. National Institutes of Health. Report of the Office of Autoimmune Disease Research in the Office of Research on Women's Health. 2025.
3. von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative. *Immunol Res.* 2021;69:594-608.
4. Karakeçe E, Atasoy AR, Çakmak G, Tekeoğlu İ, Harman H, Çiftci İH. Antinuclear antibody positivity in a University Hospital. *Turk J Immunol.* 2014;1:5-8.
5. Aktar GS, Ayaydin Z, Onur AR, Gür Vural D, Temiz H. Retrospective evaluation of results of autoantibodies detected by IFA in a Training and Research Hospital. *Turk J Immunol.* 2017;3:77-81.
6. Mengeloglu Z, Tas T, Kocoglu E, Aktas G, Karabörk S. Determination of antinuclear antibody pattern distribution and clinical relationship. *Pak J Med Sci.* 2014;30:380-3.
7. Gür Vural D, Çaycı YT, Bıyık İ, Bilgin K, Birinci A. Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibodies. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2021;78:443-50.
8. Azeez HJ, Bayram Y, Parlak M, Akyüz S, Güdücüoğlu H. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi anti-nükleer antikor (Ana) sonuçlarının değerlendirilmesi. *Medical Research Reports* 2020;3:24-8.
9. Stinton LM, Eystathioy T, Selak S, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. *Clin Immunol.* 2004;110:30-44.
10. Infantino M, Palterer B, Biagiotti R, Almerigogna F, Benucci M, Damiani A, et al. Reflex testing of speckled cytoplasmic patterns observed in routine ANA HEp-2 indirect immunofluorescence with a multiplex anti-synthetase dot-blot assay: a multicentric pilot study. *Immunol Res.* 2018;66:74-8.
11. Çildağ S, Korkmazgil B, Kara Y, Kale H, Akın N, Şentürk T. Antinuclear antibodies by IIF-ANA method in systemic rheumatic diseases. *Pam Tıp Derg.* 2017;10:234-41.
12. Bilgin M, Baklacioğlu Ş, Üniversitesi S, Eğitim S, Hastanesi A, Tıbbi M, et al. Evaluation of antinuclear antibody results detected by indirect immunofluorescence method. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2023;53:143-8.
13. Aras S, Oruç H, Yiş R, Zorbozan O, Özhan B, Yaman G, et al. İndirekt immün floresan antikor testi ile anti nükleer antikor araştırılan örneklerde immunoblot ANA profil test sonuçlarının değerlendirilmesi. XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 2024:EP-156.
14. Arslan A, Togay A. İzmir Şehir Hastanesinde anti-nükleer antikorların tespitinde indirekt immünofloresan ve immünoblot yöntemlerinin karşılaştırması. XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 2024:SS-129.
15. Zotova L, Kotova V, Kuznetsov Z. The role of anti-DFS70 in the diagnosis of systemic autoimmune rheumatic diseases. *Biologics.* 2023;3:342-54.
16. Aksoy R, Us E. Bir üniversite hastanesinde anti-DFS70 antikor pozitif olguların iki yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51:393-99.
17. Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Matsumoto K, Ogawa Y, Futamura K, et al. Overexpression of LEDGF/DFS70 induces IL-6 via p38 activation in HaCaT cells, similar to that seen in the psoriatic condition. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2760-7.
18. Gurbuz M, Yıldırım BF, Cetinkol Y. Evaluation of positive cases for dense fine speckled (DFS) immunofluorescence pattern and anti-DFS70 Antibodies. *Pak J Med Sci.* 2025;41:580-4.
19. Gür Vural D, Toy S, Tanrıverdi Çaycı Y, Bilgin K, Birinci A. ANA subgrup çalışılan hastalarda ANA IFA sonuçlarının değerlendirilmesi. XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 2024:EP-155.
20. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *Journal of Internal Medicine.* Blackwell Publishing Ltd. 2016;8-23.



Akciğer Adenokarsinomu ve Paraneoplastik Sendrom ile Birlikte Görülen Hiperamilazemi

Lung Adenocarcinoma and Hyperamylasemia Associated with Paraneoplastic Syndrome: A Case Report

✉ Veli ÇAKICI¹, ✉ Can SÜLEYMAN¹, ✉ Gökhan UYGUN¹, ✉ Özden YÜLEK²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Paraneoplastik sendromlar, kanserin doğrudan invazyonu olmaksızın, tümörle ilişkili biyokimyasal veya immünolojik etkiler sonucu ortaya çıkan sistemik belirtilerdir. Hiperkalsemi ve hiponatremi gibi yaygın paraneoplastik sendromlar akciğer kanserinde sık görülürken, hiperamilazemi nadir bir fenomen olup özellikle metastatik akciğer adenokarsinomunda izlenebilir. Altmış yedi yaşında erkek hasta, halsizlik ve nefes darlığı şikayetleriyle başvurdu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde serum amilaz yüksekliği (1330 U/L) tespit edildi. Hastanın abdominal şikayeti yoktu ve görüntülemelerde pankreasa ait patoloji izlenmedi. Toraks bilgisayarlı tomografide sol akciğer üst lobunda spiküle kenarlı lezyon saptandı; biyopsi ile akciğer adenokarsinomu tanısı doğrulandı. Ek incelemeler sonucunda amilaz yüksekliğine başka bir neden bulunamadı ve paraneoplastik hiperamilazemi tanısı düşünüldü. Hastaya uygulanan karboplatin ve paklitaksel ile kemoterapi sonrası serum amilaz seviyelerinde belirgin düşüş gözlemlendi ve tümörde kısmi gerileme sağlandı. Bu olgu, akciğer adenokarsinomunda nadir görülen bir paraneoplastik sendrom olan hiperamilazemi vurgulamaktadır. Kanserli hastalarda beklenmeyen biyokimyasal anormallikler maligniteye bağlı paraneoplastik sendromlar olarak değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Bu olguda kemoterapi ile amilaz seviyesindeki düşüş paraneoplastik etiyolojiyi desteklemektedir

Anahtar Kelimeler: Hiperamilazemi, akciğer adenokarsinom, paraneoplastik sendrom

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are systemic manifestations arising from tumor-associated biochemical or immunologic effects, occurring independently of direct tumor invasion. While common paraneoplastic syndromes such as hypercalcemia and hyponatremia are frequently observed in lung cancer, hyperamylasemia is a rare phenomenon, particularly associated with metastatic lung adenocarcinoma. A 67-year-old male presented with complaints of fatigue and shortness of breath. Laboratory investigations revealed elevated serum amylase (1330 U/L). The patient had no abdominal symptoms, and imaging showed no pancreatic pathology. Chest computed tomography identified a spiculated lesion in the left upper lobe of the lung, and biopsy confirmed a diagnosis of lung adenocarcinoma. Additional evaluations found no other cause for the amylase elevation, leading to a diagnosis of paraneoplastic hyperamylasemia. Following chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, a significant reduction in serum amylase levels was observed, alongside partial tumor regression. This case highlights hyperamylasemia as a rare paraneoplastic syndrome in lung adenocarcinoma. Unexpected biochemical abnormalities in cancer patients should be evaluated as potential paraneoplastic syndromes associated with malignancy and closely monitored. In this case, the decrease in amylase levels following chemotherapy supports a paraneoplastic etiology.

Keywords: Hyperamylasemia, lung adenocarcinoma, paraneoplastic syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Veli ÇAKICI, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

E-posta: cakiciveli@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8327-7659

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Çakıcı V, Süleyman C, Uygun G, Yülek Ö. Lung adenocarcinoma and hyperamylasemia associated with paraneoplastic syndrome: a case report.

Nam Kem Med J. 2025;13(4):434-438

©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

Paraneoplastik sendromlar, kanserin doğrudan invazyonu olmaksızın, tümör hücrelerinin salgıladığı biyokimyasal maddeler veya tümöre karşı oluşan immün yanıt nedeniyle ortaya çıkan sistemik belirtilerdir. Bu sendromlar, bazı kanser türlerinde hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilir ve erken tanıda önemli bir rol oynayabilir. Akciğer kanserleri, özellikle de küçük hücreli dışı akciğer kanseri tipindeki adenokarsinomlar, çeşitli paraneoplastik sendromlarla ilişkili olabilir¹⁻³. Akciğer kanseri hastalarında hiperkalsemi ve hiponatremi gibi paraneoplastik sendromlar sık görülse de, hiperamilazemi oldukça nadir bir durumdur ve pankreas dışı tümörlerde nadiren rapor edilmiştir^{4,5}. Pankreas dışı organlarla ilişkili amilaz yüksekliği özellikle akciğer kanseri olgularında paraneoplastik bir fenomen olarak bildirilmiştir.

Bu makalede, akciğer adenokarsinomu tanısıyla başvuran ve serum amilaz yüksekliği saptanan bir hasta sunulmaktadır. Hastada herhangi bir pankreas patolojisi olmamasına rağmen yüksek serum amilaz düzeyi, paraneoplastik hiperamilazemi olarak değerlendirilmiştir. Literatürde benzer olguların sınırlı sayıda olması nedeniyle bu olgu, paraneoplastik hiperamilazeminin tanı, ayırıcı tanı ve yönetimi konusunda farkındalık oluşturmaya amaçlanmaktadır.

OLGU SUNUMU

Altmış yedi yaşında erkek hasta, son aylarda artan halsizlik, yorgunluk ve nefes darlığı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın 45 paket/yıl sigara kullanımı öyküsü vardı, ancak alkol kullanımı bulunmuyordu. Fizik muayenesi normal sınırlardaydı; abdominal hassasiyeti yoktu ve karın ağrısı şikayeti mevcut değildi. Yapılan rutin biyokimyasal incelemelerde serum amilaz seviyesinin yüksek olduğu (1330 U/L) saptandı. Bu bulgu üzerine hasta yatırıldı ve ileri tetkik için değerlendirildi. Karın ağrısı öyküsünün olmaması ve yapılan abdominal ultrason ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde pankreasta patoloji izlenmemesi nedeniyle pankreatik bir neden düşünülmeydi (Şekil 1,2).

Toraks BT incelemesinde, sol akciğer üst lobda spiküle kenarlı 6 cm boyutunda bir lezyon saptandı. Bu lezyondan yapılan tru-cut biyopsi sonucu, hastaya akciğer adenokarsinomu tanısı konuldu (Şekil 3-5). Flor-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/BT'de, sol akciğer üst lobda maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}) değeri 10.2 olan 6.6 cm'lik primer lezyonun yanı sıra bilateral akciğer parankiminde 1.5-2 cm boyutlarında multiple metastatik lezyonlar gözlemlendi (Şekil 6).

Hiperamilazemiye yol açabilecek diğer olası nedenleri dışlamak amacıyla, hastanın tükürük bezlerine yönelik ultrasonografi ve makroamilazemi olasılığı için polietilen glikol çöktürme testleri yapıldı. Her iki inceleme de normal olarak değerlendirildi.

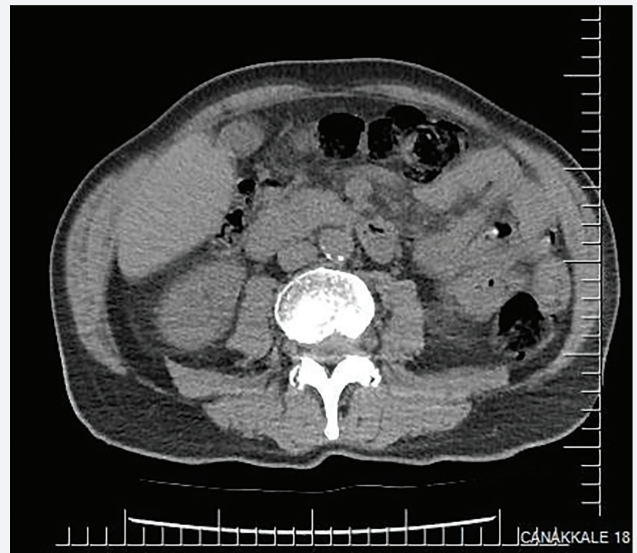
Spot idrar ve 24 saatlik idrar amilaz düzeyleri yüksek saptandı ve bu durum, amilaz yüksekliğinin üretim fazlalığından kaynaklandığını düşündürdü.

Ayırıcı tanıda hiperamilazeminin diğer nedenlerini dışlamak için hastanın böbrek ve tiroid fonksiyon testlerinde bir anormallik saptanmadı. Feokromasitoma ve hepatosellüler kanser gibi diğer hiperamilazemi yapabilecek nedenlerin ayıcı tanısı için hastanın plazma ve idrar katekolamin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve alfa-fetoprotein değerleri



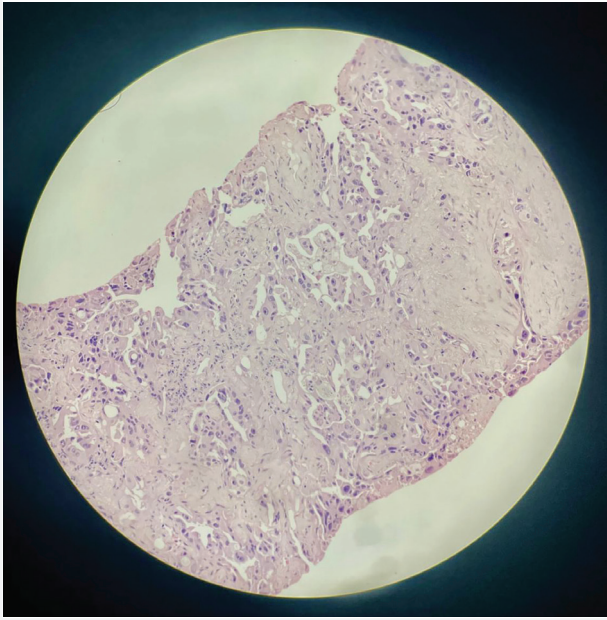
Şekil 1. Tanıda normal pankreas BT görüntüsü

BT: Bilgisayarlı tomografi

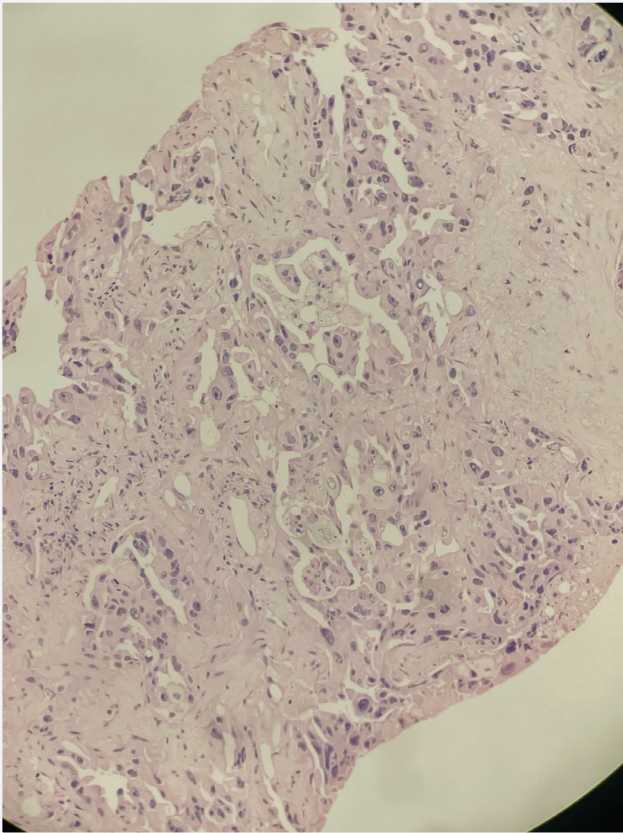


Şekil 2. Tanıda normal pankreas BT görüntüsü

BT: Bilgisayarlı tomografi



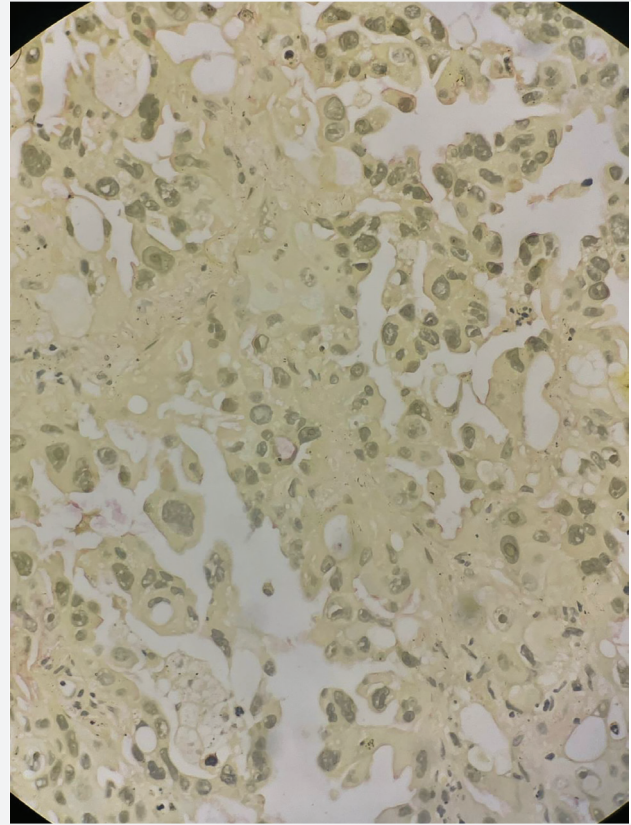
Şekil 3. Tanıda akciğer adenokarsinom patolojik biyopsi görüntüsü (hematoksilen eozin)



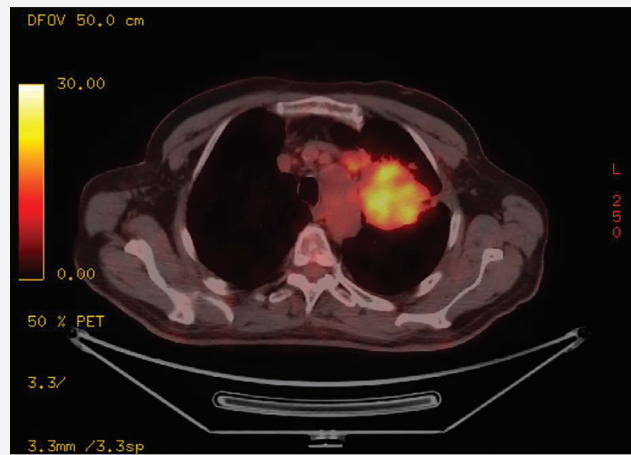
Şekil 4. Tanıda akciğer adenokarsinom patolojik biyopsi görüntüsü (hematoksilen eozin x20)

normal sınırlarda görüldü ve görüntülemelerde ilgili organlarda patoloji görülmedi.

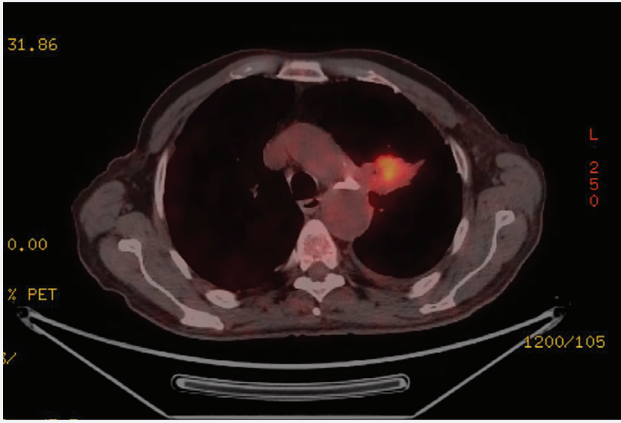
Hastanın performans durumu 1 olarak değerlendirildi ve oksijen bağımlılığı bulunmaktaydı. Driver mutasyonları negatif



Şekil 5. Tanıda akciğer adenokarsinom patolojik biyopsi görüntüsü (müsin boyası x40)

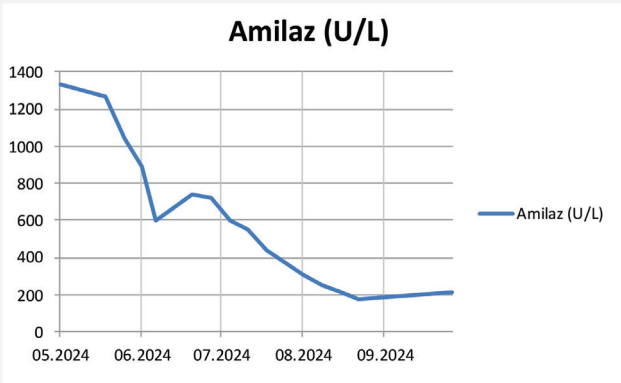


Şekil 6. Tanıda PET-BT (04/04/2024) akciğerde primer lezyon
PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi



Şekil 7. Tedavi sonrası PET-BT (20/09/2024) akciğerde yanıtli lezyon

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi



Şekil 8. Tedavi ile amilaz değişimi

saptanan hasta, haftalık karboplatin ve paklitaksel tedavi protokolü ile üç aylık kemoterapi programına alındı. Tedavi sürecinde serum amilaz seviyeleri haftalık olarak takip edildi. Üç aylık tedavi sonrası yapılan kontrollerde, akciğerdeki primer lezyonun 3.5 cm boyutuna kadar küçüldüğü, SUV_{maks} değerinin 5,8'e gerilediği ve metastatik lezyonlarda belirgin regresyon gözlemlendi (Şekil 7). Tedavi öncesinde 1330 U/L olan serum amilaz değeri ise tedavi sonunda 173 U/L seviyesine kadar düştü (Şekil 8).

Hasta Perspektifi

Hasta, son aylarda artan halsizlik ve nefes darlığı nedeniyle günlük aktivitelerinde zorlandığını, bu durumun yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini belirtmiştir. Başlangıçta bu belirtilerin sigara kullanımına bağlı olduğunu düşünmüş, ancak şikayetlerinin giderek artması üzerine tıbbi yardım almaya karar vermiştir. Yapılan tetkikler sonucunda kendisine akciğer kanseri

tanısı konması ve serum amilaz seviyesinin yüksek olduğunun söylenmesi, hem hasta hem de ailesi için beklenmedik ve zorlayıcı olmuştur. Hastaya, kanserin paraneoplastik sendrom olarak adlandırılan bazı yan etkiler yaratabileceği, amilaz yüksekliğinin de bu sendromun bir parçası olabileceği açıklanmıştır. Haftalık kemoterapi tedavisi süresince serum amilaz seviyelerindeki düşüş ve tümör boyutlarındaki gerileme, hastanın tedaviye olan inancını artırmış ve geleceğe dair umutlarını güçlendirmiştir. Hasta, tedavi süresince amilaz seviyelerinin yakından takip edilmesinin önemini anlamış ve bu sürecin kendi sağlığı açısından büyük bir güven verdiğini ifade etmiştir. Hastadan aydınlatılmış onam alındı.

TARTIŞMA

Paraneoplastik sendromlar, kanser hastalarında tümörle ilişkili biyokimyasal veya immünolojik değişiklikler sonucu gelişen ve genellikle tümör dokusunun salgıladığı maddelere bağlı olarak ortaya çıkan sistemik belirtilerdir. Bu sendromlar, kanserin erken evrelerinde dahi tanıyı zorlaştırabilen veya geciktirebilen önemli göstergelerdir. Akciğer adenokarsinomu, genellikle paraneoplastik sendromlarla ilişkili olabilen bir kanser türüdür. Yaygın paraneoplastik sendromlar arasında hiperkalsemi, hiponatremi, Cushing sendromu ve nörolojik bozukluklar yer alırken, hiperamilazemi daha nadir gözlenen bir bulgudur^{3,6}. Literatüre bakıldığında bildirilen olgularda, diğer paraneoplastik sendromlarla birliktelikler de görülmüştür; pankreas veya parotis bezi etkilenmesi olan olgular, amiloidoz, hiperkalsemi, Cushing sendromu, hiperglisemi, hipokalsemi, karaciğer enzimlerinde yükselme vb. birliktelikler bildirilmiştir. Bildirdiğimiz olguda bu şekilde bir ek paraneoplastik patoloji olmamasının yanında literatürde bildirilmiş benzer olgularda bile bildirdiğimiz olgudaki kadar yüksek amilaz değerlerine rastlanmadı⁷⁻¹⁰. Hiperamilazemi, genellikle pankreas hastalıklarıyla ilişkilendirilse de, pankreas dışı organ tümörlerinde de görülebilir. Akciğer adenokarsinomu gibi bazı kanser türlerinde, özellikle metastatik hastalık durumunda, serum amilaz seviyelerinin yükselmesi paraneoplastik bir fenomen olarak ortaya çıkabilir. Literatürde, akciğer kanseri ile ilişkili hiperamilazemiye dair sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir ve bu sendromun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak, bu olguların çoğunda tükürük bezlerinin veya pankreasın patolojik bir durumu olmadığı halde amilaz seviyelerinin arttığı görülmüştür^{5,11,12}.

Bu olgu, akciğer adenokarsinomu tanısı almış bir hastada pankreas ve tükürük bezlerinde herhangi bir patoloji saptanmadığı halde serum amilaz seviyesinin yüksek olduğunu ve bunun paraneoplastik bir bulgu olarak değerlendirildiğini göstermektedir. Hastamızda yapılan tetkikler sonucunda, amilaz yüksekliğine neden olabilecek pankreatik veya tükürük bezi kaynaklı herhangi bir anormallik bulunamamış, bunun yerine akciğer adenokarsinomunun paraneoplastik etkisi

olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, tedaviye verilen yanıt ile amilaz seviyelerindeki belirgin düşüş, bu hipotezi destekler niteliktedir.

Paraneoplastik hiperamilazemi genellikle kanserin ilerlemiş evrelerinde görülür ve tedavi sürecinde biyokimyasal anormalliklerin izlenmesi, hastanın tedaviye verdiği yanıt hakkında önemli bilgiler verebilir. Bu olgu, akciğer adenokarsinomu gibi malign hastalıkların paraneoplastik etkilerinin daha iyi anlaşılması ve bu tür biyokimyasal değişikliklerin klinik yönetim sürecine dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, amilaz seviyelerinin tedavi sürecinde düzenli olarak izlenmesinin, kanser tedavisinin etkinliği hakkında önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, akciğer adenokarsinomu gibi malign hastalıklarda beklenmedik biyokimyasal değişikliklerin paraneoplastik sendromlardan kaynaklanabileceği ve bu tür anomalilerin doğru şekilde değerlendirilmesinin, tanı ve tedavi sürecinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu olgu, paraneoplastik hiperamilazeminin tanı ve yönetimini tartışırken, tedavi sürecine ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerektiğini de ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Bu olgu, akciğer adenokarsinomu tanılı bir hastada, pankreas veya tükürük bezi kaynaklı bir patoloji olmaksızın gelişen hiperamilazeminin, paraneoplastik sendromun nadir bir yansıması olabileceğini ortaya koymaktadır. Paraneoplastik hiperamilazemi, malignitelerin dolaylı biyokimyasal etkilerinden biri olarak değerlendirilmekte olup, nadir görülmesine karşın akciğer kanserli olgularda tanı ve takip süreçlerinde dikkate alınması gereken bir bulgudur.

Hastamızda, uygulanan karboplatin ve paklitaksel tedavisi ile amilaz seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlenmiş ve bu durum, paraneoplastik hiperamilazeminin kemoterapiye duyarlılığını düşündürmüştür. Amilaz seviyesindeki düşüş, tümörde sağlanan kısmi regresyonla uyumlu bulunmuş ve bu biyokimyasal belirtecin tedavi yanıtını izleme açısından yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu olgu, akciğer adenokarsinomlu hastalarda beklenmeyen biyokimyasal değişikliklerin paraneoplastik sendromlarla ilişkili olabileceğini ve tedavi sürecinde biyokimyasal parametrelerin düzenli olarak izlenmesinin önemine dikkat çekmektedir. Paraneoplastik sendromların tanınması ve bu sendromların biyokimyasal belirteçlerinin izlenmesi, hem tanı sürecini destekleyebilir hem de tedaviye yanıtı değerlendirme açısından klinik fayda sağlayabilir.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam alındı.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Y., Konsept: V.Ç., Dizayn: V.Ç., Veri Toplama veya İşleme: V.Ç., S.C., G.U., Analiz veya Yorumlama: V.Ç., S.C., G.U., Literatür Arama: V.Ç., Yazan: V.Ç., S.C., G.U.

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

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

KAYNAKLAR

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:838-54. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2011;86:364.
2. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med.* 2019;7:359.
3. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5:197-223.
4. Akinosoglou K, Siagris D, Geropoulou E, Kosmopoulou O, Velissaris D, Kyriazopoulou V, et al. Hyperamylasaemia and dual paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:101-5. Epub 2013 Sep 18.
5. Zhang J, Zhang L, Pan S, Gu B, Zhen Y, Yan J, Amylase: sensitive tumor marker for amylase-producing lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2013;5:E167-9.
6. Casadei Gardini A, Mariotti M, Lucchesi A, Pini S, Valgiusti M, Bravaccini S, et al. Paraneoplastic lipase and amylase production in a patient with small-cell lung cancer: case report. *BMC Cancer.* 2016;16:118.
7. Okamoto S, Togo S, Nagata I, Shimizu K, Koinuma Y, Namba Y, Lung adenocarcinoma expressing receptor for advanced glycation end-products with primary systemic AL amyloidosis: a case report and literature review. *BMC Cancer.* 2017;17:22.
8. Li X, Bie Z, Zhang Z, Li Y, Hu X, Liu W, Clinical analysis of 64 patients with lung-cancer-associated hypercalcemia. *J Cancer Res Ther.* 2015;11:C275-9.
9. Efthymiou C, Spyros D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens).* 2018;17:351-8. Epub 2018 Jul 2.
10. Saillant A, Try M, Laparra A, Lecoq AL, Zaidan M. Principaux troubles hydro-électrolytiques chez le patient de cancérologie [Electrolyte disorders in oncological patients]. *Bull Cancer.* 2024;111:687-700. French.
11. Yang S, Li W, Guo D, Lin C, Xu J, Li Y, et al. Amylase-producing lung adenocarcinoma with an anaplastic lymphoma kinase fusion mutation: a case report. *Lab Med.* 2025;56:782-5.
12. Arastu A, Mahmoud G, Kushan T, Mujahid A, Siddiqui N, Shalov A. A case of lung adenocarcinoma with high pleural and serum amylase level. *Chest.* 2023;164:A4520-A1.



Tekrarlayan Atezolizumab İlişkili Pnömonit Yönetiminde Uzun Süreli Steroid Azaltma Şeması: Olgu Raporu

Long-lasting Steroid Tapering Scheme in the Management of Relapsed Atezolizumab-induced Grade 3 Pneumonitis: A Case Report

● Mehmet Ali BÜYÜKTUNA¹, ● Suna YERGIN TAÇYILDIZ², ● Tuncay KOÇ¹, ● Kubilay KARABOYUN¹

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

ÖZ

Atezolizumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) olanlar da dahil olmak üzere kanser hastalarında sağkalım sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bununla birlikte, kullanımları, yaşamı tehdit edebilen pnömonit de dahil olmak üzere potansiyel olarak ciddi bağışıklık ile ilişkili yan etkilerle ilişkilidir. Bu yazıda, atezolizumab idame tedavisi sırasında grade 3 pnömonit gelişen 52 yaşında SCLC'li (SCLC) erkek hasta sunulmuştur. Kronik sigara içicisi olan hastada üçüncü idame dozundan sonra kuru öksürük ve nefes darlığı semptomları gelişmiştir. Radyolojik görüntülemelerde bilateral konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri görüldü. Atezolizumab kaynaklı pnömoni tanısı doğrulandı ve yüksek doz metilprednizolon (1 mg/kg/gün) tedavisi başlanarak klinik iyileşme sağlandı. Taburcu edildikten sonra, hasta steroidleri azaltırken semptomlarda bir nüksetme yaşamış ve bu da steroid dozunun artırılmasına neden olmuştur. Akut semptomların çözülmesinden sonra, uzun süreli steroid azaltma rejimi kullanılmış ve sonuçta steroidlerin başarılı bir şekilde kesilmesiyle sonuçlanmıştır. Bu olgu, özellikle nüks ettiğinde immün kontrol noktası inhibitörüne bağlı pnömoniti yönetmenin zorluklarını vurgulamakta ve kişiselleştirilmiş bir steroid azaltma protokolünün öneminin altını çizmektedir. Dikkatli izleme ile birlikte özel bir yaklaşım, immünoterapi etkinliği ve toksisite risklerini dengelemek için bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine duyulan ihtiyacı vurgulayarak bu komplikasyonu etkili bir şekilde yönetebilir. Steroid azaltma protokollerini optimize etmek ve immünoterapiyle ilişkili pnömonitin uzun vadeli sonuçlarını daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, immünoterapi ilişkili pnömonit, atezolizumab

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors, like atezolizumab, have significantly improved survival outcomes in cancer patients, including those with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). However, their use is associated with potentially severe immune-related adverse events, including pneumonitis, which can be life-threatening. We present a case of a 52-year-old male patient with SCLC who developed grade 3 pneumonitis during atezolizumab maintenance therapy. The patient, a chronic smoker, developed symptoms of dry cough and shortness of breath after the third maintenance dose. Radiologic imaging showed bilateral consolidation and ground-glass opacities. A diagnosis of atezolizumab-induced pneumonitis was confirmed, and treatment with high-dose methylprednisolone (1 mg/kg/day) was initiated, leading to clinical improvement. Following discharge, the patient experienced a relapse of symptoms while tapering steroids, prompting a steroid dose increase. After resolution of acute symptoms, the long-lasting steroid tapering regimen was used, ultimately resulting in the successful discontinuation of steroids. This case highlights the challenges of managing immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis, especially when it relapses, and underscores the importance of a personalized steroid tapering protocol. A tailored approach, combined with vigilant monitoring, can effectively manage this complication, emphasizing the need for individualized treatment strategies to balance immunotherapy efficacy and toxicity risks. Further research is necessary to optimize steroid tapering protocols and better understand long-term outcomes of immunotherapy-related pneumonitis.

Keywords: Lung cancer, immunotherapy related pneumonitis, atezolizumab

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kubilay KARABOYUN, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

E-posta: kubilaykaraboyun@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1783-8075

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Büyüktuna MA, Yergin Taçyıldız S, Koç T, Karaboyun K. Long-lasting steroid tapering scheme in the management of relapsed atezolizumab-induced grade 3 pneumonitis: a case report. Nam Kem Med J. 2025;13(4):439-443



©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.

GİRİŞ

Kanser hücreleri, genetik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanan ve potansiyel olarak bağışıklık sistemi tarafından tanınabilecek neoantijenler taşırlar. Ancak bu bağışıklık yanıtı genellikle tümör hücrelerindeki direnç mutasyonları, tümör kaynaklı lokal immünosupresyon, zayıflamış T-hücre sinyalleşmesi ve artmış immün öz tolerans nedeniyle başarısız olur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, çeşitli kanser türlerinde etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış yeni anti-kanser terapötik ajanlardır¹. İmmünoterapiler, bağışıklık yanıtının güçlenmesine bağlı olarak geniş bir yan etki spektrumuna sahip olabilir. Cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer ve endokrin sistem etkilenebilir. Pnömonit, bu ilaç grubunun nispeten nadir fakat ölümcül yan etkilerinden biridir. Bununla birlikte, kontrol noktası inhibitörüne bağlı akciğer hastalığının klinik ve radyolojik özellikleri hakkında hala sınırlı bilgi bulunmaktadır. Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinin (SCLC) standart birinci basamak tedavisi uzun yıllardır platin kemoterapisi ve etoposid kombinasyonudur². Yirmi yılı aşkın süredir uygulanmasına rağmen, %60-65 yanıt oranlarına karşın ortalama genel sağkalım yaklaşık 10 ay ile sınırlıdır^{3,4}. SCLC, yüksek mutasyon oranlarına sahip bir tümör tipidir. Bu nedenle, tedaviye immün kontrol noktası inhibitörlerinin eklenmesinin sağkalıma olumlu katkı sağladığı IMpower133 klinik çalışmasıyla gösterilmiştir⁵. Bu yazıda, atezolizumab tedavisine bağlı gelişen derece 3 pnömonitin başarılı şekilde yönetildiği bir SCLC olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

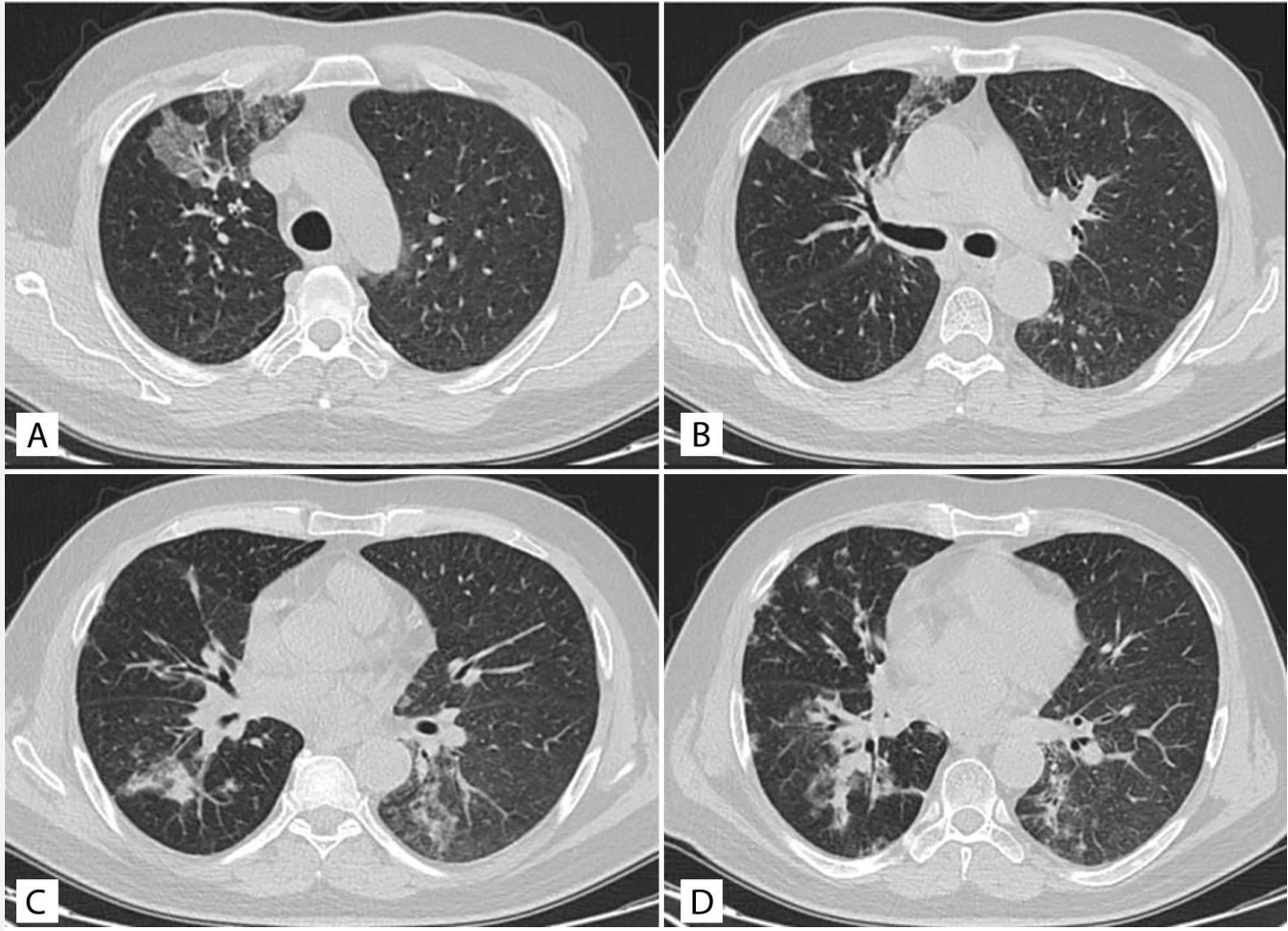
Yaygın evre SCLC tanılı 52 yaşında erkek hasta, atezolizumab idame tedavisi almakta iken (10 gün önce 3. idame dozunu almıştı), üç gündür devam eden kuru öksürük ve nefes darlığı şikayetleriyle tıbbi onkoloji polikliniğine başvurdu. Hasta daha önce platin-etoposid ile birlikte 21 günde bir 1200 mg atezolizumab almış, dört kürün ardından parsiyel yanıt elde edilmesi üzerine tedavisi idame atezolizumab 1200 mg/21 gün olarak sürdürülmüştü. Otuz yılı aşkın süredir sigara içmekteydi ve ek hastalığı bulunmamaktaydı. Fizik muayenede bilateral solunum sesleri azalmış, sağ akciğerin oskültasyonunda "velkro tipi" ralleri duyulmuş, kalp hızı 115/dk, kan basıncı 115/80 mmHg, solunum sayısı 18/dk, ateş yok ve oda havasında oksijen satürasyonu %85 olarak ölçülmüştü. Elektrokardiyogramda sinüs taşikardisi dışında patoloji yoktu.

Laboratuvar incelemesinde beyaz küre, nötrofil ve monosit düzeyleri normal, C-reaktif protein (CRP) düzeyi artmıştı. İnfluenza A-B ve koronavirüs hastalığı-2019 hızlı testleri ile iki kan kültürü negatifti. Göğüs bilgisayarlı tomografide (BT) yamalı dağılım gösteren bilateral konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleri izlendi (Şekil 1). İmmünoterapi ilişkili pnömonit

ön tanısıyla hasta yatırılarak 1 mg/kg metilprednizolon tedavisine başlandı. Kortikosteroid tedavisinden birkaç gün sonra hastanın semptomları geriledi, akut faz yanıtı azaldı, oksijen satürasyonu düzeldi ve dispne ortadan kalktı. Bir haftalık gözlem süresince nüks gözlenmediğinden, hasta steroid doz azaltım şeması (her 5 günde 8 mg azaltma), pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) profilaksisi ve kalsiyum + D vitamini desteği ile taburcu edildi. Yirmi gün sonra, 20 mg/gün metilprednizolon kullanırken nefes darlığı şikayetiyle tekrar başvurdu. Akut faz yanıtı yüksek ve dispnesi artmıştı. Göğüs BT ve BT anjiyografi çekildi, pulmoner emboli saptanmadı. Görüntüler lobar pnömoni ile uyumlu bulundu ve psödomonal enfeksiyonu kapsayan intravenöz antibiyotik tedavisi başlandı. Ancak 48-72 saat sonra çekilen kontrol BT'de düzelme izlenmedi ve kültürlerde üreme olmadı. Görüntülemelerde buzlu cam dansiteleri ve bilateral infiltrasyon artışı gözlemlendiğinden pnömonit nüksü düşünüldü ve metilprednizolon dozu 40 mg'ye çıkarıldı. Beş gün sonra klinik ve laboratuvar yanıt alındı, antibiyotik kesildi. Toplam 7 günlük 40 mg tedavi tamamlandıktan sonra hasta, her 10 günde 4 mg doz azaltım şemasıyla taburcu edildi. Takipte kortikosteroidler güvenli şekilde kesildi ve atezolizumab kalıcı olarak sonlandırıldı. Hasta, SCLC için tedavisiz izlenmektedir.

TARTIŞMA

Bu olgu, immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitin yönetimindeki zorlukları, özellikle de nüks eden olgularda tedavi sürecinin karmaşıklığını vurgulamaktadır. atezolizumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, kanser tedavisinde önemli bir devrim yaratmıştır; ancak derece 3-4 pnömonit gibi ciddi immün ilişkili advers olaylara neden olabilmeleri, dikkatli ve uzun süreli bir yönetimi gerektirmektedir. Bu hastada steroid azaltım şemasının başarılı olması, immünoterapi faydasını yaşamı tehdit eden komplikasyon riskleriyle dengelemenin kişiselleştirilmiş ve uyarlanabilir stratejilerle mümkün olduğunu göstermektedir. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versiyon 5'e göre, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen ve oksijen ihtiyacı doğuran immünoterapi ilişkili pnömonit, derece 3-4 olarak değerlendirilir⁶. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ve *National Comprehensive Cancer Network* kılavuzları, bu hastaların hastanede izlenmesini önermektedir^{7,8}. Glukokortikoid tedavisi ve immünoterapinin kesilmesi tedavinin temelini oluşturur. Ayırıcı tanı açısından psödomonal pnömoni, PCP enfeksiyonu, hastalık progresyonu ve vasküler tromboembolik olayların dışlanması gereklidir. Kan kültürü, nazal sürüntü, balgam kültürü, metabolik ve biyokimyasal testler genellikle yapılırlar. Bronkoalveoler lavaj, mikroorganizma üretimi veya hastalık invazyonunu değerlendirmede yararlı olabilir. Ayrıca, psödomonal pnömoni ve PCP enfeksiyonunu kapsayan antibiyotik tedavisi önerilir.



Şekil 1. Her iki akciğer parankiminde multifokal buzlu cam alanları

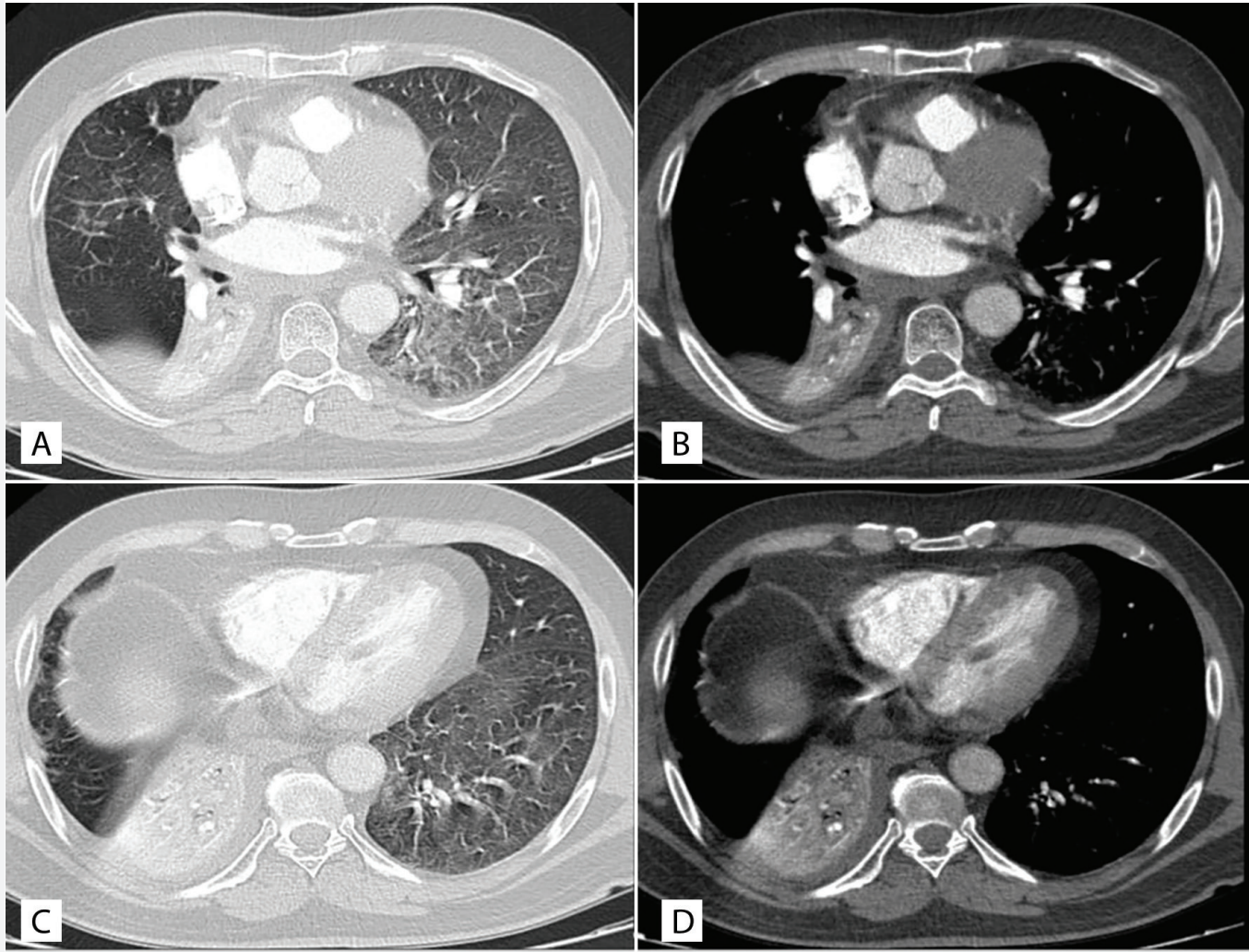
A) Üst akciğer kesiti B) Karina düzeyindeki kesit C, D) Arkus sonrası düzeydeki kesitler

Önceki çalışmalarda, pnömonit riskinin NSCLC ve RCC'de, ayrıca kombine immünoterapilerde melanomaya göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁹. Erken evre SCLC'de yeni standart tedavi olan durvalumab konsolidasyon immünoterapisinde derece 3-4 pnömonit oranı %3,1 iken¹⁰, geniş evre SCLC'de atezolizumab alan hastalarda bu oran %0,5 olarak bildirilmiştir (IMpower133 çalışması). Kortikosteroidlere yanıt veren derece 3-4 pnömonitlerde optimal doz azaltım süresi ve hızı tam olarak net değildir. ESMO kılavuzları, steroid dozunun en az 6-8 hafta içinde azaltılmasını önermektedir. Eğer doz azaltımı sırasında semptom veya görüntüleme bulguları kötüleşirse, prednizon (veya eşdeğeri) bir önceki tolere edilen doza iki hafta geri döndürülmeli ve ardından azaltıma devam edilmelidir. Derece 4 pnömonit olgularında immünoterapi kalıcı olarak kesilirken, derece 2 olgularda yeniden başlanabilir. Derece 3

olgularda ise karar; pnömonitin seyri, tedavi yanıtı ve yaşam beklentisine göre bireyselleştirilmelidir.

SONUÇ

Kişiyeye özel steroid doz azaltım şeması ve uygun klinik takip, bu yaşamı tehdit eden komplikasyonun yönetiminde etkili olmuştur. İmmün kontrol noktası inhibitörleriyle ilişkili risklere rağmen, dikkatli bir yaklaşım olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bu durum, bireyselleştirilmiş steroid tedavi stratejilerinin ve yakın takibin önemini vurgulamaktadır. Steroid azaltımına ilişkin en uygun yaklaşımı belirlemek ve immünoterapi ilişkili pnömonitin uzun dönem etkilerini anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 2. Sağ akciğer alt lobunda hava bronkogramları ile birlikte konsolidasyon
A-D) Hava bronkogramı düzeyindeki kesitler

Etik

Hasta Onayı: Hasta, bu makalenin yayımlanması için yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Bergman PJ. Cancer immunotherapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2024;54:441-68.
2. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer version 3.2025.
3. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018;7:69-79.
4. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:4787-92.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379:2220-9.
6. U.S. Department of health and human services, national institutes of health, national cancer institute. common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

7. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines® insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22:582-92.
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33:1217-38.
9. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2016;2:1607-16.
10. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;391:1313-27.



Metakron Çoklu Primer Akciğer Kanseri: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Metachronous Multiple Primary Lung Cancer: A Case Report And Review of the Literature

İD Gökhan ÖZTÜRK¹, İD Aysun Fatma AKKUŞ¹, İD Meltem AYYILDIZ MERCAN², İD Tayyip İlker AYDIN¹, İD Gizem BAKIR KAHVECİ¹,
İD Muhammet Bekir HACIOĞLU¹, İD Bülent ERDOĞAN¹, İD Sernaz TOPALOĞLU¹

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

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

Öz

Çoklu primer akciğer kanserleri (ÇPAK), senkron ya da metakron şekilde gelişebilir. Senkron ÇPAK, histolojik olarak farklı tümörlerin eş zamanlı ortaya çıkmasını ifade ederken; metakron ÇPAK, ilk akciğer kanserinin tedavisini takiben zaman içinde gelişir. Tanısal ve tedaviye ilişkin zorlukları vurgulamak amacıyla, üçlü metakron primer akciğer kanseri olgusunu ve 2010-2024 yılları arasında yayımlanan olgu sunumları ile derlemeleri klinik, patolojik ve radyolojik açıdan inceleyen sistematik bir derlemeyi sunmaktayız. Sunulan olguda, sekiz yıl içinde üç farklı histopatolojik alt tipte primer akciğer kanseri gelişmiştir. Genetik analizde TP53 ve PTEN mutasyonları saptanmış olup, bu mutasyonların metakron tümör gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Literatürde, metakron tümörlerin nüks veya metastazdan ayırt edilmesinde zamanında yapılan görüntüleme ve histolojik doğrulamanın önemi vurgulanmaktadır. Bu olgu, literatürde nadiren bildirilen üçlü metakron primer akciğer kanseri olgularından biri olup, tanı sürecinin radyolojik, histopatolojik ve moleküler yöntemlerin bütüncül kullanımıyla yürütülmesi gerektiğini göstermektedir. Akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda yüksek klinik farkındalık esastır ve düşük doz bilgisayarlı tomografi gibi agresif izlem stratejileri ile multidisipliner bir yaklaşım, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından büyük öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu primer akciğer kanseri, metakron akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, yassı hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu

ABSTRACT

Multiple primary lung cancers (MPLC) may develop either synchronously or metachronously. While synchronous MPLC involves the simultaneous occurrence of histologically distinct tumors, metachronous MPLC arises over time following the treatment of an initial lung cancer. To highlight the diagnostic and therapeutic challenges, we present a rare case of triple metachronous primary lung cancer, accompanied by a systematic review of case reports and reviews published between 2010 and 2024, focusing on clinical, pathological, and radiological aspects. In the presented case, three distinct histopathological subtypes of primary lung cancer developed over an eight-year period. Genetic analysis revealed TP53 and PTEN mutations, potentially contributing to metachronous tumor development. The literature emphasizes the importance of timely imaging and histological confirmation in distinguishing metachronous tumors from recurrence or metastasis. This case represents one of the rare reports of triple metachronous primary lung cancer in the literature and underscores that the diagnostic process necessitates the integrated use of radiological, histopathological, and molecular methods. High clinical vigilance is essential for identifying MPLC in patients with a previous history of lung cancer, and aggressive surveillance strategies—such as low-dose computed tomography—and a multidisciplinary approach are critical for improving patient outcomes.

Keywords: Multiple primary lung cancer, metachronous lung cancer, lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, small cell lung carcinoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gökhan ÖZTÜRK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: gokymd@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6353-5825

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.07.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Öztürk G, Akkuş AF, Ayyıldız Mercan M, Aydın Tİ, Bakır Kahveci G, Hacıoğlu MB, et al. Metachronous multiple primary lung cancer: a case report and review of the literature. Nam Kem Med J. 2025;13(4):444-450

©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

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenidir. GLOBOCAN 2022 tahminlerine göre, o yılda yaklaşık 2,5 milyon yeni olgu ve 1,8 milyon ölüm rapor edilmiştir¹. Akciğer kanserinin temel risk faktörleri arasında tütün dumanı maruziyeti, çevresel karsinojenler ve genetik yatkınlık yer almaktadır². Akciğer kanseri hastaları, primer tümörün tedavisi sonrasında eş zamanlı [senkron çoklu primer akciğer kanseri (ÇPAK)] veya ardışık (metakronöz ÇPAK) olarak birden fazla primer tümörle başvurabilir. Bu olgu, sınıflandırma ve yönetim açısından önemli bir klinik zorluk teşkil etmektedir³. Kritik olarak, sonraki tümörün bağımsız bir primer malignite mi yoksa ilk tümörün nüksü/metastazı mı olduğu ayrımının yapılması, evreleme, tedavi stratejileri ve prognoz belirlenmesi açısından esastır.

İki farklı primer akciğer kanseri olgusu ilk olarak Beyreuther⁴ tarafından 1924 yılında rapor edilmiştir. 1975 yılında Martini ve Melamed⁵, ÇPAK tanısı için klinikopatolojik kriterler önermiştir. Zamanla bu kriterler rafine edilmiş ve klinik kılavuzlara entegre edilmiştir. Farklı zamanlarda ortaya çıkan akciğer tümörleri, farklı histolojiler gösteriyorsa metakronöz olarak sınıflandırılır; benzer histoloji durumunda ise tümörler arasında sistemik metastaz kanıtı yoksa ve en az dört yıl geçmişse metakronöz kabul edilir⁶. Bu raporda, uzun süreli sigara içicisi bir hastada üç farklı histopatolojik alt tip (adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom) ile karakterize nadir bir üçlü metakronöz primer akciğer kanseri olgusu sunulmaktadır. İkinci primer akciğer kanseri ilk tanıdan dört yıl sonra tespit edilmiş, bunu dördüncü yılda üçüncü tümör izlemiştir. Bu benzersiz olgu sunumuna ek olarak, 2010-2024 yılları arasında PubMed, MEDLINE ve Scopus veri tabanlarında yayınlanan olgu raporları ve derlemeler taranarak kapsamlı bir literatür incelemesi gerçekleştirilmiştir. Makaleler, klinik, patolojik ve radyolojik bulgular, ÇPAK tanısalları yenilikler ve yönetim stratejileri açısından değerlendirilmiştir. Bu entegre analiz, metakronöz ÇPAK'ın tanısalları ve tedavi zorluklarını vurgulamayı ve bu alandaki son kanıtları özetlemeyi amaçlamaktadır.

Altmış üç yaşındaki erkek hasta, Mayıs 2012'de pulmoner kitle nedeniyle kliniğimize sevk edilmiştir. Hastanın 80 paket-yıl sigara öyküsü mevcuttur ve 30 yıl boyunca ofis memuru olarak çalışmıştır. Ailesinde akciğer kanseri öyküsü yoktur ve bilinen kronik hastalığı bulunmamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sağ üst lobda 5,0x3,5 cm'lik kitle saptanmıştır. BT kılavuzluğunda gerçekleştirilen biyopsi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) ile uyumlu bulunmuştur. Transbronşiyal iğne biyopsisi ve F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/BT (¹⁸F-FDG PET) ile gerçekleştirilen klinik evreleme cT2N0M0 olarak belirlenmiştir. Hasta, sağ üst ve orta lobektomi geçirmiştir. Patolojik inceleme,

iyi diferansiye adenokarsinom (Şekil 1) olduğunu ve patolojik evrenin pT2N0 olduğunu göstermiştir. Potansiyel herediter veya somatik yatkınlıkları değerlendirmek amacıyla primer akciğer adenokarsinomu örneğinde bir sonraki nesil sekanslama (NGS) temelli moleküler analiz gerçekleştirilmiştir. Hedefli panel, 54 kanser ilişkili gen ve 26 mikrosatellit lokusunu içermektedir. Analiz sonucunda, *TP53* geninde (c.734G>T, p.G245V) ve *PTEN* geninde (c.380G>T, p.G127V) patolojik varyantlar saptanmıştır. Her iki mutasyon da Tier 2C alterasyonu olarak sınıflandırılmış olup, klinik önemi potansiyel olarak yüksektir. Adjuvan tedavi olarak dört kür sisplatin ve vinorelbin kombinasyon kemoterapisi uygulanmıştır. Hasta, rutin takip programına alınmıştır.

İlk tanıdan dört yıl sonra, Ekim 2016'da takip toraks BT ve ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesinde sol alt lob posterobazal segmentte 27x27 mm'lik lobüle, malign kitle lezyonu (maksimum standart tutulum değeri: 8,5) saptanmıştır. Uzak metastaz izlenmemiştir. Hasta, sol alt lob wedge rezeksiyonu geçirmiştir. Patolojik inceleme, yassı hücreli karsinom (Şekil 2) (TTF-1 negatif, p63 pozitif) olduğunu ve patolojik evrenin pT1cN0 olduğunu göstermiştir. Hasta, adjuvan tedavi olmaksızın takip edilmiştir.

İkinci primer tümörden dört yıl sonra, Ocak 2020'de toraks BT'de sol alt lobdan sekonder karinaya uzanan endobronşiyal lezyon saptanmıştır. Punch biyopsi gerçekleştirilmiştir. Patolojik inceleme, p63 negatifliği, sinaptofizin pozitifliği, kromogranin pozitifliği ve CD56 pozitifliği ile karakterize küçük hücreli karsinom (Şekil 3) ile uyumlu bulgular ortaya koymuştur. PET-BT görüntüleme sınırlı evre hastalığı göstermiş ve hastaya eş zamanlı küratif kemoradyoterapi uygulanmıştır. Takip BT'lerinde tam yanıt elde edilmiştir. Hasta, son dört yıldır malignite kanıtı olmaksızın sürdürülmektedir (Tablo 1).

TARTIŞMA

ÇPAK, senkron (eş zamanlı) veya metakronöz (farklı zamanlarda) olarak ortaya çıkabilir⁷. Martini ve Melamed⁵ tarafından tanımlanan senkron akciğer kanseri kriterlerine göre, primer tümörle eş zamanlı gözlenen ancak farklı histoloji gösteren sekonder tümörlerdir. Tümörler aynı histolojiyi paylaşıyorsa, farklı segmentlerde veya loblerde yer almalıdırlar.

Metakronöz ÇPAK tanımı, primer tümörden histolojik olarak farklı sekonder tümörleri veya en az iki yıl tümörsüz aralıktan sonra, farklı lobda ve tanı anında ekstrapulmoner metastaz olmaksızın ortaya çıkan aynı histolojiye sahip tümörleri içerir⁸.

Antakli ve ark.⁹, Martini ve Melamed⁵ kriterlerini modifiye ederek primer tümörle aynı histolojiye sahip metakronöz akciğer tümörleri için tanım eklemiştir. Bu revize kriterler, aşağıdaki ikisinden fazlasının varlığını gerektirir: primer

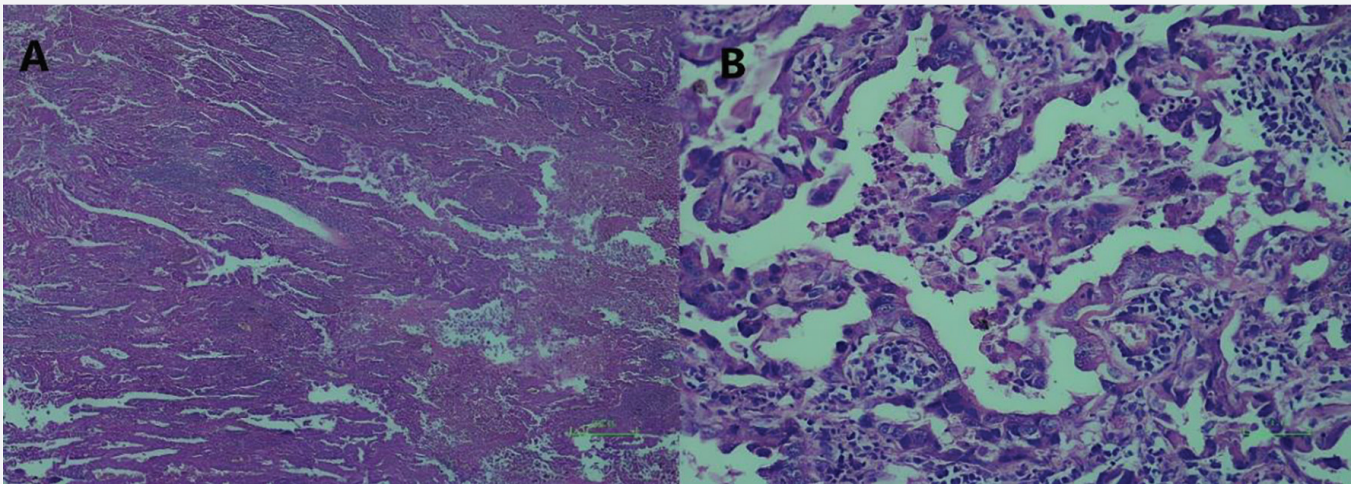
tümörden anatomik ayırım, premalign lezyonla ilişki, farklı DNA ploidi ve sistemik metastaz veya mediasten yayılımı yokluğu. KHDAK için kuratif tedaviden sonra ikinci primer akciğer kanseri gelişme oranı hasta/yıl başına %1-2 iken, KHAK için bu oran %6'ya yükselir¹⁰. Retrospektif çalışmalar, primer ve yeni akciğer kanseri arasındaki medyan aralığın 38-48 ay olduğunu ve yaklaşık üçte ikisinin aynı histolojiyi paylaştığını bildirmektedir¹¹. Üçlü primer akciğer kanseri ise, ÇPAK kategorisi içinde bile son derece nadirdir. Sunulan olgu, üç farklı histolojik tip içermesi nedeniyle literatürde bildirilen az sayıdaki üçlü primer akciğer kanseri olgularından birini temsil etmektedir^{12,13}.

Sigara içimi, metakronöz çoklu akciğer kanserlerinin gelişiminde majör etiyolojik faktörlerden biridir². İlk tanı sonrası sigara içmeye devam eden hastalarda metakronöz tümör gelişimi şaşırtıcı değildir; ancak sigarayı bırakan bireylerde yıllar sonra ortaya çıkması, sigaranın kalıcı epigenetik etkilerini düşündürmektedir. Sigara dumanındaki karsinojenler, *TP53* ve *PTEN* gibi tümör supresor genlerde mutasyona yol açabilir. *TP53* mutasyonları tümör baskılayıcı fonksiyonun kaybına, apoptozun inhibisyonuna, DNA onarım mekanizmalarının bozulmasına, genetik instabiliteye ve sonuçta hücrelerel malign transformasyona neden olur; bu nedenle KHDAK dahil çeşitli malignitelerde kötü prognoz belirtici olarak kabul edilmektedir¹⁴. *PTEN* mutasyonları *PI3K/AKT/mTOR* aktive ederek hücrelerel proliferasyonu, büyümeyi ve metastatik potansiyeli artırır. Her iki mutasyonun birlikte varlığı tümör heterojenitesini destekler, bağımsız klonların gelişimine ve metakronöz tümör oluşumuna zemin hazırlar¹⁵. Olgumuzda ilk tanı anında sigara bırakılmasına rağmen dört ve sekiz yıl sonra iki ek primer akciğer tümörünün gelişimi, sigaranın

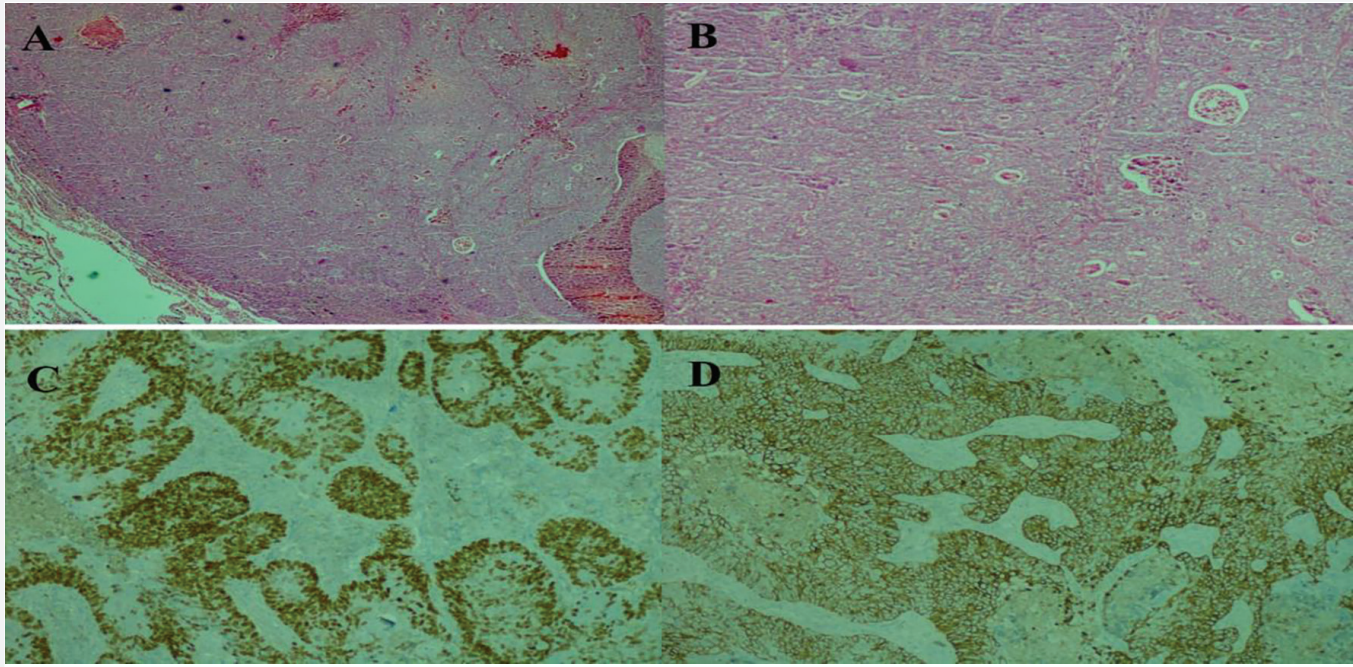
kalıcı mutajenik etkilerine bağlanabilir. Hastamızdaki *TP53* ve *PTEN* mutasyonlarının birlikte varlığı, üç farklı metakronöz primer tümörün gelişiminde sinerjik rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Metakronöz akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi küratif rezeksiyon için uygundur ve bu hastaların yaklaşık üçte biri sınırlı rezeksiyon ile tedavi edilmektedir⁶. Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği, metakronöz ÇPAK olgularında erken evrede saptanan tümörler için cerrahi tedaviyi birinci basamak seçenek olarak önermekte olup, bu yaklaşım uzun dönem sağkalım sağlayabilmektedir¹⁶. İkinci primer akciğer kanseri tedavisindeki en büyük zorluklardan biri cerrahi rezeksiyonun uygulanabilirliğinin belirlenmesidir. Önceki akciğer kanseri rezeksiyonu geçirmiş hastalar, sınırlı pulmoner rezerv nedeniyle ikinci lobektomi veya pnömonektomi için uygun adaylar olmayabilir¹⁷.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi yaygın kullanımı, küçük akciğer kanserlerinin daha sık tespit edilmesini sağlamış ve dolayısıyla ÇPAK insidansında artışa yol açmıştır^{18,19}. KHDAK için 8. TNM sınıflamasına göre, aynı lobdaki ikinci tümör T3, ipsilateral farklı lobdaki tümör T4, kontralateral akciğerdeki tümör M1 olarak kategorize edilir²⁰. Sonuç olarak, çoğu ÇPAK olgusu evre III veya IV olarak yeniden sınıflandırılır ve genellikle kemoterapi veya radyoterapi ile sistemik tedaviler uygulanır. Ancak van Bodegom ve ark.²¹, ÇPAK hastalarında ileri evre tek primer tümörlere kıyasla belirgin daha iyi sağkalım rapor etmiştir. Benzer şekilde Pairolero ve ark.²², çoklu primer tümörlerin lokal nüks veya metastatik hastalıklara kıyasla daha elverişli bir prognoz gösterdiğini rapor etmiştir. Jiang ve ark.²³ tarafından yapılan kapsamlı bir meta-analiz, ÇPAK hastalarının intrapulmoner metastazlara kıyasla daha



Şekil 1. (A) Lepidik ve papiller büyüme paternleri sergileyen tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin x40) (B) Büyük çekirdekli ve belirgin çekirdekçikli hücrelerden oluşan, fibro-vasküler çekirdek içeren papiller yapılar gösteren tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin x200)



Şekil 2. (A) Akciğer parankimini istila eden solid (katı) büyüme paternine sahip tümöral infiltrasyon (hematoksilin ve eozin $\times 40$) (B) Veziküler çekirdekli, belirgin çekirdekçikli ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan solid paternli tümöral infiltrasyon (hematoksilin ve eozin $\times 200$) (C) p63 immünohistokimyasında nükleer pozitiflik ($\times 200$) (D) CK5 immünohistokimyasında sitoplazmik pozitiflik ($\times 200$)

Tablo 1. Hastanın birden fazla birincil akciğer tümörüne ait klinik ve patolojik özellikleri

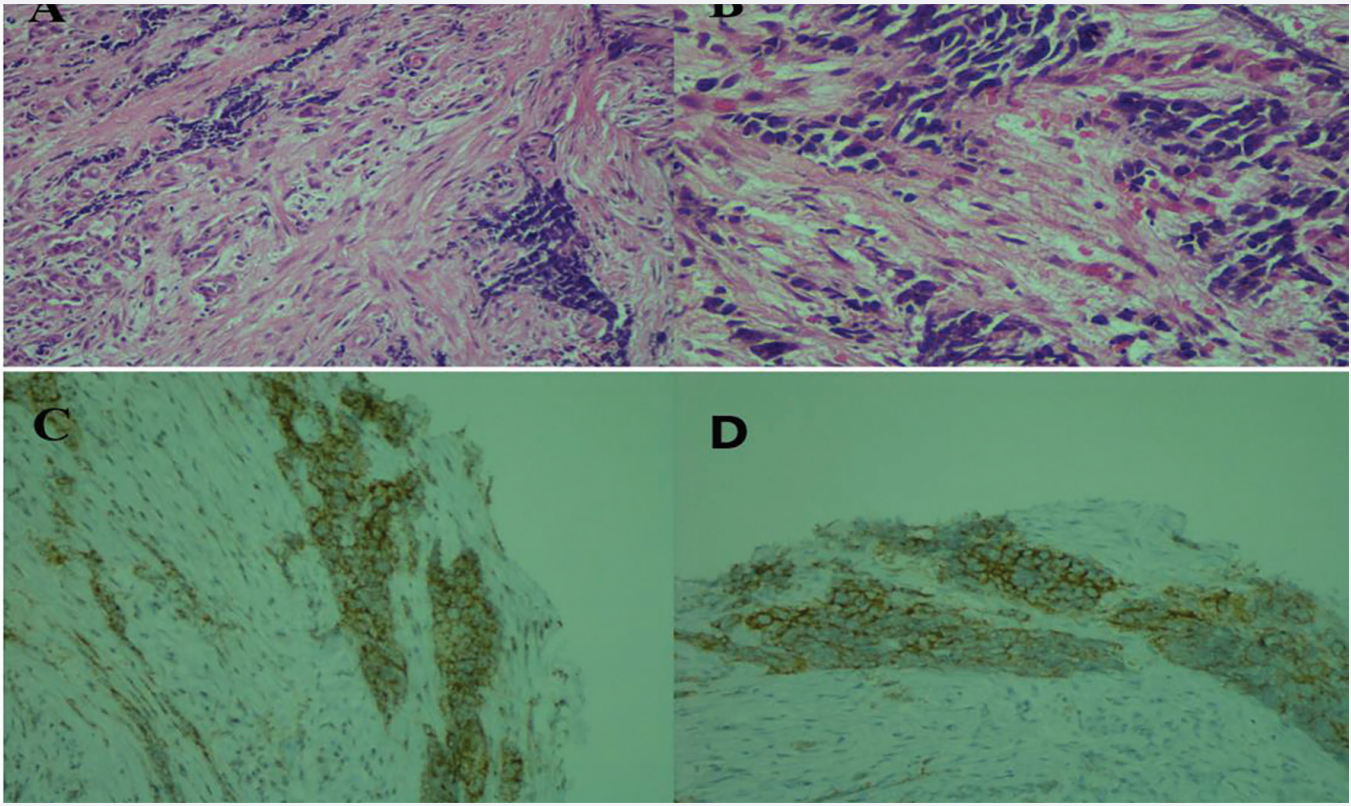
Histolojik tip	İyi diferansiye adenokarsinom	Skumöz hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinom
Tanı yılı	2012	2016	2020
Tümörün yeri	Sağ üst lob	Sol alt lob posterobazal segment	Sol akciğerin merkezi kısmı
Tümör boyutu (radyolojik)	50x35 mm	27x27 mm	40x30 mm
Hastalık evresi (8. TNM evreleme sistemine göre)	pT2N0	pT1cN0	Sınırlı evre hastalık
Küratif tedavi	Sağ üst lobektomi	Sol alt lob wedge rezeksiyonu	Konküran kemoradyoterapi

yüksek 3- ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarına sahip olduğunu doğrulamıştır. Aynı analiz, histolojik tipin (benzer veya farklı) ve tümörlerin lateralitesinin (unilateral veya bilateral) genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir²³.

Ayrıca, metakronöz KHDAK prognozu cerrahi kohortlarda özel olarak değerlendirilmiştir. Hamaji ve ark.¹⁶ tarafından yapılan meta-analizde, ikinci metakronöz KHDAK rezeksiyonu sonrası beş yıllık genel sağkalım oranının %46 olduğunu ortaya koymuş ve iyi performans durumuna sahip, rezeksiyona uygun hastalarda cerrahi müdahalenin potansiyel faydasını vurgulamıştır. Bunu destekleyen Haraguchi ve ark.²⁴, her iki primer tümörde aynı histolojik alt tip olan hastalarda belirgin iyileşmiş sonuçlar rapor etmiş; beş yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %71 ve %47 ($p=0,0174$) olarak bildirmiştir. Bu bulgular, histolojik

benzerliğin metakronöz KHDAK'de pozitif prognostik belirteç olabileceğini ve dikkatle seçilmiş hastalarda agresif cerrahi yaklaşımların rasyonelini güçlendirdiğini göstermektedir. Dikkat çekici olarak, olgumuzda üç farklı histolojik alt tip bulunmasına rağmen hasta uzun dönemli ve elverişli bir klinik seyir göstermiştir. Bu durum, erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması ve yakın radyolojik takibin beklenen prognostik gidişatı modifiye edebileceğini yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, ÇPAK, (ister senkron, ister metakronöz biçimde ortaya çıksın) intrapulmoner metastazlı hastalara kıyasla anlamlı derecede daha iyi prognoza sahiptir. Mevcut analizlerde, tümörsüz aralık süresine rağmen senkron ve metakronöz ÇPAK arasında genel sağkalım açısından belirgin farksaptanmamıştır²³. Önceden akciğer kanseri öyküsü bulunan



Şekil 3. (A) Ezilme artefaktları (crush artifact) gösteren, küçük hiperkromatik çekirdekli tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin $\times 100$) (B) Ezilme artefaktları, küçük hiperkromatik çekirdekler ve çekirdek düzensizlikleri gösteren tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin $\times 400$) (C) CD56 immünohistokimyasında sitoplazmik pozitiflik ($\times 400$) (D) Sinaptofizin (synaptophysin) immünohistokimyasında sitoplazmik pozitiflik ($\times 400$)

hastalarda takip sırasında yeni gelişen şüpheli pulmoner lezyonlar görüldüğünde multidisipliner değerlendirme esastır. Bununla birlikte, klinisyenlerin re-biyopsi konusunda yaşadığı tereddütler (örneğin; antikoagülasyon gereksinimi gibi prosedürel riskler) ve hastaların nüks, tedavi gecikmesi veya invaziv girişim kaygıları, metakronöz ÇPAK'ın zamanında tanısı ve yönetiminde zorluklara yol açmaktadır.

Tanısal güçlüklerine rağmen, ileri görüntüleme teknolojileri ve multidisipliner stratejiler metakronöz ÇPAK tespit doğruluğunu anlamlı ölçüde artırmaktadır. Olgumuzda da gösterildiği üzere bu entegre yaklaşımlar, ikinci primer tümörlerin nüks veya metastazlardan zamanında ayırımını kolaylaştırarak hastaların küratif tedaviye erişimini ve uzun dönem sağkalım olasılığını artırmaktadır.

Önceki kuratif rezeksiyon geçirmiş metakronöz ÇPAK hastalarının takibi tartışmalıdır. Ancak Amerikan Torasik Cerrahi Derneği (AATS) kılavuzları, bu popülasyonda agresif tarama stratejilerinin önemini vurgulamaktadır²⁵. Bu stratejiler, rezeksiyon sonrası ilk 2-3 yılda (nüks riskinin en yüksek olduğu dönem) her altı ayda bir daha yoğun görüntüleme ve 79 yaşına kadar yıllık düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) taramasını

içermektedir. Bu yapılandırılmış izlem protokolleri, özellikle yüksek riskli bireylerde yeni malignitelerin erken saptanmasını sağlayarak sağkalımı iyileştirebilir.

Metakronöz ÇPAK'nin moleküler profilinin aydınlatılması da, kişiselleştirilmiş tarama ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından benzer şekilde kritiktir. Yeni nesil dizileme (NGS) ile yapılan genomik analizler, nüks riskindeki artışla ilişkili aksiyoner somatik mutasyonları (örneğin; TP53 ve PTEN) tanımlayabilir. Bu bulgular, genetik yatkınlığı bulunan hastalarda daha agresif tedavi planlaması ve yakın takip algoritmalarını destekleyebilir.

Sonuç olarak, radyolojik, patolojik ve moleküler verilerin entegrasyonu, MPAK hastalarında tanısal duyarlılığı artırarak prognozunu daha doğru biçimde öngörülmesine ve klinik yönetimin optimize edilmesine olanak sağlar.

SONUÇ

Metakronöz çoklu primer akciğer kanseri (ÇPAK), kapsamlı multidisipliner yaklaşım gerektiren, karmaşık ve tanısal açıdan zorlayıcı bir klinik durumdur. Akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda takip sırasında yeni şüpheli pulmoner lezyonların ortaya çıkışı, metakronöz ÇPAK olasılığını akla

getirmelidir. Sekiz yıllık dönemde üç farklı histopatolojik alt tip içeren bu olgu, üçlü metakronöz ÇPAK'nin doğal seyrini ve yönetim karmaşıklıklarını örnekleyerek literatüre özgün katkı sağlamaktadır. Raporumuz, yüksek klinik farkındalığın yanı sıra, nüks/metastaz ayrımında seri görüntüleme ve histolojik doğrulamanın kritik rolünü vurgulamaktadır. Mümkün olduğunda, ilk tümörün moleküler analizi yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle gerçekleştirilerek potansiyel herediter veya somatik yatkınlıklar değerlendirilmelidir. Olgumuzda TP53 ve PTEN mutasyonlarının birlikte saptanması, metakronöz tümör gelişimi riskinin artabileceğini göstermekte ve moleküler profillemenin bireyselleştirilmiş takip stratejilerine entegre edilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Seçilmiş hastalarda erken tespit ve agresif küratif müdahaleler (uygun olduğunda cerrahi rezeksiyon dahil) klinik sonuçları iyileştirebilir. Histopatolojik doğrulama, optimal tedavi kararlarını yönlendirmede esastır. Düzenli takip tüm hastalar için evrensel bir gerekliliktir. Amerikan Torasik Cerrahi Derneği (AATS), uzun dönem akciğer kanseri sağ kalanlarında 79 yaşına kadar yıllık düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) taramasını önermekte; rezeksiyon sonrası ilk 2-3 yılda, nüks riskinin en yüksek olduğu dönemde, altı ayda bir görüntüleme yapılmasını tavsiye etmektedir. Bu bağlamda, ilk 2 yılda her 3 ayda bir, 3-5. yıllarda 3-6 ay aralıklarla daha sık tarama, yeni lezyonların zamanında tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Önemle, somatik TP53 ve PTEN mutasyonları ile üç farklı histolojik alt tip taşıyan hastamız beklenmedik elverişli uzun süreli klinik sonuç göstermiştir. Bu gözlem, seçilmiş yüksek riskli ÇPAK popülasyonlarında yoğunlaştırılmış tarama algoritmalarının faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu tür hastalarda erken tespiti artırarak genel sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirebilecek kişiselleştirilmiş takip stratejilerinin doğrulanması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu olgu, ÇPAK erken tespitini kolaylaştırarak prognozu öngören, genel sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştiren radyolojik ve moleküler verilerin entegre edildiği bireyselleştirilmiş tarama stratejilerinin potansiyel değerini vurgulamaktadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

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

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

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

KAYNAKLAR

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229-63.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123:215-49S.
- Homer RJ. Pathologists' staging of multiple foci of lung cancer: poor concordance in absence of dramatic histologic or molecular differences. *Am J Clin Pathol*. 2015;143:701-6.
- Beyreuther H. Multiplicität von carcinomen bei einem fall von sog. "schneeberger" lungenkrebs mit tuberkulose. *Virchows Arch Path Anat*. 1924;250:230-43.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-12.
- Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR; American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132:290S-305S.
- Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1335-45.
- Warth A, Macher-Goeppinger S, Muley T, Thomas M, Hoffmann H, Schnabel PA, et al. Clonality of multifocal nonsmall cell lung cancer: implications for staging and therapy. *Eur Respir J*. 2012;39:1437-42.
- Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:863-6.
- Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:75-81.
- Fourdrain A, Bagan P, Georges O, Lafitte S, De Dominicis F, Meynier J, et al. Outcomes after contralateral anatomic surgical resection in multiple lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:373-9.
- Choi HS, Sung JY. Triple primary lung cancer: a case report. *BMC Pulm Med*. 2022;22:318.
- See XY, Omer A, Tang Z, Eid F, Zambon M. Metachronous and synchronous triple primary lung cancers in a chronic smoker. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2024;14:100-3.
- Govindan R, Weber J. TP53 mutations and lung cancer: not all mutations are created equal. *Clin Cancer Res*. 2014;20:4419-21.
- Canale M, Andrikou K, Priano I, Cravero P, Pasini L, Urbini M, et al. The role of tp53 mutations in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: clinical significance and implications for therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1143.
- Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of resected metachronous second non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1470-8.
- Lamont JP, Kakuda JT, Smith D, Wagman LD, Grannis FW Jr. Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. *Arch Surg*. 2002;137:935-8.
- Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-5.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39-51.
- van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B, Baak JP, Berkel J, Vanderschueren RG. Second primary lung cancer: importance of long term follow up. *Thorax*. 1989;44:788-93.

22. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:331-8.
23. Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2015;87:303-10.
24. Haraguchi S, Koizumi K, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Kubokura H, et al. Surgical treatment of metachronous nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;16:319-25.
25. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for thoracic surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:33-8.

Abdülkadir Sarı	Cem Doğan	Hamdi Er	Ömer Faruk Karasakal
Abdullah Örs	Cengiz Gazeloğlu	Hasan Fevzi Batırel	Ömer Lütfi Gündoğdu
Abidin Şehitoğulları	Ceyda Tanoğlu	Haşim Atakan Erol	Onur Baran
Ahmet Engin Atay	Cihan Aydın	Hilal Heybeli	Osman Coşkun
Ahmet Gültekin	Cihan Özgür	Hülya Duran	Osman Dere
Ahmet Küçükarda	Çağır Karaevli	Hüseyin Koçan	Osman Melih Topçuoğlu
Ali Doğan	Çağrı Doğan	Hüseyin Şahin	Özgür Kara
Ali Hakan Kaya	Çiğdem Binay	İlker Kayı	Özgür Kızılcı
Ali İhsan Gemici	Çiğdem Çağlayan	İlknur Ucuş	Özlem Sağlam Uçar
Ali Karayağmurlu	Çoşkun Bakar	İrfan Çınar	Öznur Bilaç
Ali Oğul	Damla Leman Bektaşoğlu	İsmail Sivri	Pelin Ayyıldız
Alime Tosun	Deniz Yıldız	İstemihan Çoban	Pınar Öztıp
Alpaslan Türkkın	Dilek Solmaz	Kamuran Uluç	Pınar Yılmazbaş
Alper Döventaş	Ebru Sevinç Ok	Kerem Teke	Rafiye Sarıgül
Alper Düñki	Eda Çelik Güzel	Kubilay Karaboyun	Rıdvan Duran
Altemur Karamustafaoğlu	Elif Irmak Yazıcı	Kübra Sevgin	Rıdvan Mercan
Arda Luleci	Emel Çalışkan	Kübra Ustaömer	Rıza Sonkaya
Aslı Eyrenci	Emel Sağlam	Lütfi Çağatay Onar	Rıza Yılmaz
Aslı Zengin Türkmen	Emre Ağca	Mahsa Daneshmand	Sadettin Çiftçi
Aslıhan Yılmaz Çebi	Ercan Akşit	Mazhar Özkan	Savaş İzzetoğlu
Asya Banu Babaoğlu	Ercan Babur	Mehmet Aslan	Selami Gürkan
Aygül Çeltik	Erdoğan Selçuk Şeber	Mehmet Engin Tezcan	Selma Tekin
Ayhan Çetinkaya	Eren Öğüt	Mehmet Fatih Şahin	Semih Aşıkvalı
Ayhan Eralp	Ertan Yurdakoş	Mehmet Gürkan Arıkan	Semih Çakmak
Aykut Başer	Ertuğrul Altuğ	Mehmet Hilmi Doğu	Semiha Cömertoğlu
Aylin Deniz	Evrım Şenkal	Mehmet Tekden	Serap Baysal
Ayşe Zeynep Yılmazır	Eyyüp Çavdar	Melih Güney	Sercan Ergün
Kayatekin	Ezgi Karataş	Melike Yavuz	Serdar Kamil Çepni
Ayşegül Çopur Çiçek	Fahri Ovalı	Menderes Yusuf Terzi	Şeref Alpsoy
Aysun Uz	Fatma Keklik Karadağ	Menekşe Karahan	Serhat Örün
Bahadır Batar	Ferruh Yücel	Mercan Taştımur	Serkan Yazıcı
Bahar Kural	Fraiba Farnaghi	Mesut Ayer	Sevil Sadri
Bahar Yeşil Örnek	Funda Sağlam	Miraç Barış Usta	Şevket Barış Morkavuk
Banu Şerifakioğlu	Galip Ekuklu	Mohammad Meshkini	Sibel Yurt
Bedrettin Yıldızeli	Gamze Varol	Muhammed Yayla	Sonat Pınar Kara
Beyhan Özyurt	Gerçek Şen Tuna	Murat Alemdar	Soner Kına
Birkan İlhan	Gezmiş Kimyon	Murat Araz	Suat Batar
Birsın Aydemir	Gizem Tosun Kavram	Murat Arcagök	Suna Ömerbaşoğlu
Birol Topçu	Gonca Aşut	Murat Mengi	Tacettin İnandı
Burak Açıkıl	Göñen Özşarlak Sözer	Murat Ulaş	Tuba Özgöçer
Burcu Biltekin	Gulam Hekimoğlu	Mürsel Karadavut	Tuğba Nurcan Yüksel
Burcu Tokuç	Gülçin Cihandide	Mustafa Duran	Ülfiye Çelikkalp
Burhanettin Çiğdem	Gülden Sincan	Naile Fevziye Mısırlıoğlu	Umut Uyan
Büşra Akpınar	Gülizar Şahin	Nazife Şule Yaşar Bilge	Yakup İriağaç
Cafer Sadık Zorkun	Gündüz Yümün	Necati Uzun	Yaşar Mahsut Dinçel
Cahit Bağcı	Güntuğ Batıhan	Nilay Etiler	Yeliz Mercan
Caner Özer	Hale Öktem	Okhan Akdur	Yüksel Olgun
Cem Başataç	Halil İlhan Aydoğdu	Oktay Kaya	