

YIL/YEAR

CİLT/VOLUME

SAYI/ISSUE

2024

26

1

e-ISSN 2148 - 9645

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

KIRIKKALE UNIVERSITY MEDICAL JOURNAL



Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır
Official Publication of Kırıkkale University, Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR	Sf. No
Ayşegül TUNA, Ferhat ARSLAN, İlkur AKKUŞ, Eftal BÖKE, Ömer ŞAHİN, Birgül KAÇMAZ, Serdar GÜL İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ KLİNİKTE SIKÇA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI <i>Investigation of Resistance Rates of Escherichia Coli Strains Isolated From Urine Cultures to Antibiotics Frequently Used in Clinics</i>	1-4
Abdullah SARMAN, Suat TUNCAY HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNİN ÇOCUKLARA YÖNELİK EMPATİK EĞİLİMLERİ İLE MÜLTECİ ÇOCUKLARA YÖNELİK TUTUMLARININ BELİRLENMESİ <i>Determination of Nursing Students' Empathic Tendencies Toward Children and Attitudes Toward Refugee Children</i>	5-12
Ela CÖMERT, Yasin TEKİN EVALUATION OF RECOVERY BY STAPES REFLEX IN PATIENTS WITH PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS <i>Periferik Fasiyal Paralizisi Olan Hastalarda Stapes Refleksiyle İyileşmenin Değerlendirilmesi</i>	13-18
Beyza Nur CİVAN, Emine Merve EKİCİ YAŞLI BİREYLERDE MALNÜTRİSYONUN SAPTANMASI, BESLENME DURUMU VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN SARKOPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Detection of Malnutrition in Elderly Individuals, Evaluation of the Relationship Between Nutritional Status and Some Biochemical Parameters and Sarcopenia</i>	19-27
İbrahim KIZILDAĞ, Serkan DOĞRU, Mustafa KAÇMAZ, Mustafa SÜREN, Zeki ÖZSOY LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ AMELİYATLARINDA KARIN İÇİ BASINÇ ARTIŞININ ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI <i>The Effect of Increased Intraabdominal Pressure on Mean Platelet Volume During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery</i>	28-33
Hüseyin DURAK, Elif ERGÜL PREDICTIVE VALUE OF FIBROSIS-4 INDEX FOR HIGHER TROPONIN LEVELS IN ACUTE CORONARY SYNDROME <i>Akut Koroner Sendromda Fibrozis-4 İndeksinin Yüksek Troponin Düzeyleri için Öngördürücü Değeri</i>	34-41
Semih SANDAL CHRONIC GASTRITIS IN PEDIATRIC PATIENTS; HELICOBACTER PYLORI OR CELIAC DISEASE? <i>Çocuk Hastalarda Kronik Gastrit; Helikobakter pilori mi Çölyak mı?</i>	42-45
Tuğçe KAPLAN UYAN, Elif AŞIK, İlkay KESER MÜZİK DESTEKLİ ANIMSAMA TERAPİSİNİN DEMANSLI YAŞLI BİREYLERİN BİLİŞSEL FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME VE META ANALİZ PROTOKOLÜ <i>The Effect of Music Assisted Reminiscence Therapy on the Cognitive Functions of Elderly Individuals with Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis Protocol</i>	46-51
İsa YEŞİLYURT, Soner BİTİKTAŞ ALARMING PREVALENCE OF POOR SLEEP AND ANXIETY IN MEDICAL STUDENTS <i>Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yetersiz Uyku ve Anksiyete Yaygınlığı Endişe Verici</i>	52-58

Emine YILMAZ ORULLUOĞLU, Zühre KAYA, Hasan SATIŞ, Merve YAZOL, Serap KİRKİZ, Ülker KOÇAK ASSESSMENT OF HAEMOPHILIC ARTHROPATHY IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA USING THE HEMOPHILIA EARLY ARTHROPATHY DETECTION WITH ULTRASOUND (HEAD-US) SCORE AND THE HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE (HJHS) BY DIFFERENT CAREGIVERS <i>Ağır Hemofili Hastalarında Hemofilik Artropatinin Ultrasonla Hemofili Erken Artropati Tespiti (HEAD-US) Skoru ve Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HJHS) Kullanılarak Farklı Kullanıcılar Tarafından Değerlendirilmesi</i>	59-64
Seyhan YILMAZ, Feryaz KIZILTAN İNFRAİNGUİNAL ARTERYEL TIKAYICI HASTALIKTA ATEREKTOMİNİN ERKEN SONUÇLARI <i>Early Results of Atherectomy for Infrainguinal Arterial Occlusive Disease</i>	65-69
Ismayıl MALIKOV, Türkan SEZEN ERHAMZA, Sevgi YURT ÖNCEL KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARININ SIKLIĞI VE ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Evaluation of the Frequency and Severity of Temporomandibular Joint Disorders in Kırıkkale University Faculty of Dentistry Students</i>	70-75
Yusuf KÜÇÜKBAĞRIÇIK, Mohammadreza DASTOURI, Muna ELMUSA, Fatima ELMUSA, Hümeysra YILMAZ, Rahmi KASIMOĞULLARI PİRAZOL-AKRİDİN TÜREVİ SENTEZİNİN SKBR-3 İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE HATTINDA POTANSİYEL ANTİKANSER AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Evaluation of the Potential Anticancer Activity of Pyrazole-Acridine Derivative Synthesis on SKBR-3 Human Breast Cancer Cell Line</i>	76-85
Kısmet ÇIKI, Derya BAKO ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS <i>Mukopolisakkaridozlu Hastalarda Tiroid Bezinin Fonksiyonel ve Ultrasonografik Değerlendirmesi</i>	86-90
Ayşe TÜFEKÇİ BALIKÇI, İzel CAZIMOĞLU, Züleyha Yalnız AKKAYA, Ayşe BURCU COMPLIANCE OF HOSPITAL HEALTHCARE PROFESSIONALS WITH CONTACT LENS USE AND CARE <i>Hastane Sağlık Çalışanlarının Kontakt Lens Kullanımı ve Bakımına Uyumu</i>	91-99
DERLEME	Sf. No
Berrak ERKAN, Dilan TEKUZMAN, Sena Bade KOLUKISA, Julide Sedef GÖÇMEN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ KARDİYOVASKÜLER, ENDOKRİN VE NÖROLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ <i>The Effects of Gut Microbiota on Cardiovascular, Endocrine, and Neurological Systems</i>	100-108
Merve HABERAL WHITE SPOT LESIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS <i>Beyaz Nokta Lezyonları: Tanı ve Tedavi Yöntemleri</i>	109-116
OLGU SUNUMLARI	Sf. No
Sevdener ÖZDÜZGÜN POLAT, Buse BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK, Emre YILMAZ, Yetkin AĞAÇKIRAN MENINGOTHELIOID NODULES COEXISTING WITH PULMONARY HYDATID CYST: A RARE CASE REPORT <i>Pulmoner Hidatid Kist ile Birlikte Bulunan Meningotelioid Nodüller: Nadir Bir Vaka Sunumu</i>	117-119

İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ KLİNİKTE SIKÇA KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Investigation of Resistance Rates of Escherichia Coli Strains Isolated From Urine Cultures to Antibiotics Frequently Used in Clinics

Ayşegül TUNA¹ Ferhat ARSLAN¹ İlknur AKKUŞ¹ Eftal BÖKE¹ Ömer ŞAHİN¹
Birgül KAÇMAZ¹ Serdar GÜL¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada bölgemizde üriner enfeksiyonlara yol açan *E. coli* suşlarının klinikte sıkça kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının tespit edilmesi ve bu bulguların ampirik antibiyotik tedavisinde yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında ayaktan hastalardan alınan idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşları'nın antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix™ M50 bakteri identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi otomatize sistemle çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 335'i kadın 99'u erkek hastadan izole edilmiş 434 *E. coli* suşu dahil edilmiştir. 434 suşun 43'ünün (%9.9) de genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ürettiği tespit edilmiştir. *E. Coli* suşlarına karşı en yüksek direnç oranları florokinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı saptanırken en düşük direnç oranları karbapenem, amikasin, fosfomisin ve nitrofurantoin'e karşı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmada elde edilen direnç oranları göz önüne alındığında basit sistiti olan hastaların ampirik ayaktan tedavileri için bölgemizde fosfomisin, nitrofurantoin ve TMP-SXT uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir. Yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar üreten suşların tedavisinde de karbapenemler ve amikasin uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, duyarlılık

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to determine the resistance rates of *E. coli* strains that cause urinary infections in our region against commonly used antibiotics in the clinic and to guide these findings in empirical antibiotic therapy.

Material and Methods: In the study, antibiotic susceptibility of *E. coli* strains isolated from urine cultures obtained from outpatients between June 2022 and June 2023 in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory of Kırıkkale University Medical Faculty Hospital was studied with BD Phoenix™ M50 automated system.

Results: A total of 434 *E. coli* strains isolated from 335 female and 99 male patients were included in the study. It was determined that 43 (9.9%) of 434 strains produced extended spectrum beta-lactamases. The highest resistance rates against *E. coli* strains were determined against fluoroquinolones and third-generation cephalosporins, while the lowest resistance rates were determined against carbapenems, amikacin, fosfomycin and nitrofurantoin.

Conclusion: Considering the resistance rates obtained in the study, fosfomycin, nitrofurantoin and TMP-SXT are seen as suitable treatment options in our region for the empirical outpatient treatment of patients with simple cystitis. Empirical use of fluoroquinolones should be avoided due to high rates of resistance. Carbapenems and amikacin are also seen as suitable treatment options in the treatment of extended spectrum beta-lactamases producing strains.

Keywords: *Escherichia coli*, extended spectrum beta-lactamases, sensitivity



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905380270138
Geliş Tarihi / Received: 06.07.2023

Dr. Ayşegül TUNA
E-posta / E-mail: draaslan87@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 07.08.2023

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) enfeksiyonlar en sık görülen enfeksiyon hastalıkları arasındadır. ÜSE insidansı bimodal seyir göstermekte olup cinsel yönden aktif 15-24 yaş arası ve postmenopozal kadınlarda pik yapmaktadır (1,2). Kadınların %10-12'sinin yılda en az bir kez ÜSE geçirdiği tahmin edilmektedir (3). Üriner sistem enfeksiyonu etiyojisinde en sık etken *E. coli*'dir. Son iki dekatta *E. coli*'ye karşı tüm dünyada artan bir direnç paterni göze çarpmaktadır. Özellikle florokinolonlar ve trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) gibi tedavide sıklıkla kullanılan ajanlara karşı artan direnç oranları gözlenmektedir (4,5). Son yıllarda toplum kökenli *E. coli* suşlarında dahi genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi tedavide önemli bir sorun oluşturmaya başlamıştır (6). ESBL üreten suşlarda oral tedavi opsiyonları azalmakta, tedavi başarısızlığı artmakta, hastaneye yatış oranları ve tedavi maliyetleri de yükselmektedir (7,8).

Ayaktan hastalarda ÜSE tedavisi genellikle ayaktan ve ampirik oral antibiyotiklerle yapılmaktadır. Kadınlarda görülen basit sistitte rutin olarak idrar kültürü alınması da önerilmez. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) basit sistit tedavisinde 3 gün TMP-SMX, 5 gün nitrofurantoin veya tek doz fosfomisin tedavisi önerirken Avrupa kaynaklı rehberler fosfomisin ve nitrofurantoini ilk seçenek olarak önermektedir (7,8). Üriner patojenlere karşı antibiyotik direnç oranları coğrafi olarak farklılıklar gösterebilmekte hatta aynı bölgedeki farklı hastanelerde farklı direnç paternleri gözlenebilmektedir. Aynı merkezde direnç oranlarında zaman içerisinde de değişiklikler olmaktadır. Bu nedenle özellikle üriner patojenlere karşı direnç oranları belirli zamanlarda tespit edilmeli, ampirik antibiyotik tedavisi bu veriler doğrultusunda planlanmalıdır.

Bu çalışmada biz de hastanemize ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üreyen *E. coli* suşlarının pratikte en sık kullandığımız antibiyotiklere karşı direnç oranlarını tespit ederek bu doğrultuda antibiyotik seçimine yön verebilmeyi amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında ayaktan hastalardan alınan kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşları dahil edilmiştir. Son altı ay içerisinde antibiyotik kullanımı olan hastalar, dirençli patojenlerle kolonize olduğu bilinen hastalar, tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bakterilerin tür tayini, antibiyotik direnç paternleri ve ESBL üretimini belirlemek için BD Phoenix™ M50 bakteri identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi otomatize sistemi ile çalışılmıştır. Tanımlayıcı istatistik için "yüzde" değeri kullanılmıştır.

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 08.11.2023, karar no: 2023.10.04).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 434 suşun %77.2'si kadın (n=335), %22.8'i erkek (n=99) hasta örneklerine aitti. %9.9 (n=43) oranında ESBL üretimi tespit edilmiştir. Karbapenem tüm suşların duyarlı olduğu tek antibiyotik türü olarak saptanmıştır. Aminoglikozid grubundan amikasin % 1.38 (n=6) ile ikinci etkili antibiyotik olduğu gösterilmiştir. Suşların antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: E. coli suşlarının antibiyotiklere karşı direnç oranları

Antibiyotik	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Direnç oranı (%)	2014 Yılı Üropatojenik <i>E.coli</i> 'lerde direnç oranı (% - n) (12)
Amikasin	428	6	1.38	-
Ampisilin-sulbaktam	389	45	10.36	-
Fosfomisin	425	9	2.07	-
Siprofloksasin	344	90	20.73	18.2 - 6
TMP-SMX	375	59	13.59	21.2 - 7
Seftriakson	372	62	14.28	3 - 1
Nitrofurantoin	418	16	3.68	-
Sefksim	351	83	19.12	-
Piperasilin-tazobaktam	420	14	3.22	-
Meropenem	434	0	0	-

TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve ülkemizde üriner enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan ajanlar olan florokinolonlar ve TMP-SMX'e karşı son on yılda direnç oranlarında belirgin artış mevcuttur (1). IDSA, matematiksel modelleme çalışmalarına dayanarak bir bölgede TMP-SMX'e karşı direnç oranı %20'nin üzerindeyse bu ajanın üriner enfeksiyonların ampirik tedavisinde kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Diğer antimikrobiyal ajanlar için bu kadar net bir eşik değeri belirlenmemiştir ancak bazı rehberler florokinolonlara karşı direnç oranı %10'un üzerinde olduğunda bu ajanın piyelonefritin ampirik tedavisinde kullanılmamasını tavsiye etmemektedir (9,10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda idrardan izole edilen *E.coli* suşlarında TMP-SMX'e karşı direnç oranları %21-60 arasında değişmektedir (11-13). Bizim çalışmamızda direnç oranı %13.59 olup Türkiye genelindeki direnç oranlarından düşüktür. Hastanemizde benzer hasta popülasyonunda 2014 yılında yapılan çalışmada bu oran %21.2 olup bu durum, aynı bölgedeki direnç paternlerinin zaman içerisinde değişebileceğini göstermektedir (12). Direnç oranının azalmasının sebebinin yüksek direnç nedeniyle bu antibiyotigin merkezimizde ampirik olarak kullanımının kısıtlanması olabileceği düşünülmektedir. Mevcut direnç oranlarıyla TMP-SMX bölgemizde sistit tedavisinde ampirik tedavi için uygun bir ajan haline gelmiştir.

Ülkemizde *E. coli*'ye karşı florokinolon direnci %7-41 arasında değişmektedir (11,14-18). Bizim çalışmamızda bu oran %20.73 olup Türkiye geneliyle benzerdir. Kinolonların uygunsuz ve yaygın kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan direnç oranlarına yol açmaktadır. Kinolonlar basit sistit tedavisinde birçok rehber tarafından ilk seçenek olarak önerilmemesine rağmen hekimler tarafından sıklıkla ve kontrolsüz olarak reçete edilmektedir. Mevcut direnç oranıyla florokinolonların bölgemizde piyelonefritin ampirik tedavisinde kullanımı uygun görünmemektedir. Ülkemizde *E. coli* suşlarında %42-64 arasında amoksisilin+klavulonat (AMC) direnci gözlenmektedir (11,14). Yüksek direnç oranları nedeniyle ülkemizde AMC üriner enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamızda AMC'ye karşı saptadığımız %10 direnç oranı ortalamamızın altındadır ve bu durumun sebebinin ilacın azalan kullanımı olduğu düşünülmektedir.

Nitrofurantoin ve fosfomisin gerek yüksek etkinlik oranları, gerekse düşük yan etki profilleri nedeniyle üriner enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu ajanların oral yolla kullanılabilmesi de hastaların ayaktan tedavilerini mümkün kılmaktadır (9,19). Ülkemizde bu iki ajana karşı direnç oranları genellikle %10'un altındadır

(11,14). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da fosfomisine karşı %2.07, nitrofurantoinine karşı da %1.38 oranında direnç saptanmıştır. Bu bulgular bu iki ajanın bölgemizde sistitin ayaktan tedavisi için uygun ampirik tedavi seçenekleri olabileceğini göstermektedir.

Sefalosporinlerin, özellikle de üçüncü kuşak sefalosporinlerin üriner enfeksiyonlarda yaygın kullanımı bu ajanlara karşı ülkemizde direnç oranlarının artmasına sebep olmuştur (20). Oral verilebilmesi nedeniyle sefiksime de üriner enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmakta ve ülkemizde bu ajana karşı da %20'nin üzerinde direnç saptanmaktadır (11,21-22). Bizim çalışmamızda seftriakson ve sefiksime karşı %14.28 ve %19.12 oranında direnç saptanmıştır. Hastanemizde 2014 yılında yapılan çalışmada %3 olarak tespit edilen seftriakson direncinin %14.28'e yükselmesi bölgemizde de artan direnç sorununu göstermektedir.

Aminoglikozitler, üriner sistemde bakteriyi yüksek oranda eradike edebildiği ve idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiği için üriner enfeksiyonlarda başarıyla kullanılmaktadır. Nefrotoksiteleri nedeniyle özellikle renal yetmezliği olan hastalarda kullanımları sınırlansa da dirençli enfeksiyonların tedavisinde düşük direnç profilleri nedeniyle tercih edilmektedirler (10,23-25). Bizim çalışmamızda da amikasinine karşı saptanan düşük direnç oranı bu ajanın bölgemiz için önemli bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Enterobakterlerde ESBL üretimi dünyada ve ülkemizde önemli bir sorundur (26,27). Çalışmamızda da üretilen suşlarının %9.9'unun ESBL ürettiği saptanmıştır. Antibiyotik kullanım öyküsü, hastaneye yatış öyküsü gibi sebepler ESBL üretimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca Tursun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESBL üreten enterobakteri insidansının muhtemelen artan antibiyotik kullanımına bağlı olarak kış aylarında arttığı gösterilmiştir (28). ESBL üreten suşlarda tedavi seçenekleri kısıtlı olmaktadır. Bu nedenle hastalarda en sık karbapenemler ve aminoglikozitler kullanılmaktadır. Ülkemizde ESBL üreten *E. coli* suşlarına karşı karbapenemler ve aminoglikozidler yüksek oranda etkili görünmektedir (1,14). Çalışmamızda karbapenem direnci saptanmamış olup amikasinine karşıda çok düşük düzeyde direnç saptanması bu ajanları bölgemizde ESBL üreten suşların tedavisinde uygun tedavi seçenekleri kılmaktadır.

Sonuç olarak bölgemizde direnç oranları göz önüne alındığında basit sistiti olan hastaların ampirik ayaktan tedavileri için fosfomisin, nitrofurantoin ve TMP-SXT uygun tedavi seçenekleri olarak görünmektedir. Yüksek direnç oranları nedeniyle ampirik florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır. ESBL üreten suşların tedavisinde de karbapenemler ve amikasin uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama: AT, SG, EB; Analiz-yorum: SG, BK, İA, ÖŞ; Veri sağlama: İA, ÖŞ, FA; Yazım: AT, SG, FA, EB; Gözden geçirme ve düzeltme: AT, BK, İA, EB, FA; Onaylama: BK, ÖŞ

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 08.11.2023, Karar no: 2023.10.04).

KAYNAKLAR

1. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, et al. Antimicrobial resistance trends in urine escherichia coli isolates from adult and adolescent females in the united states from 2011 to 2019: Rising ESBL strains and impact on patient management. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):1992-1999.
2. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172.
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
4. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2181-2183.
5. Critchley IA, Cotroneo N, Pucci MJ, Jain A, Mendes RE. Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:439-444.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019.
7. Frazee BW, Trivedi T, Montgomery M, Petrovic DF, Yamaji R, Riley L. Emergency department urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae: Many patients have no identifiable risk factor and discordant empiric therapy is common. *Ann Emerg Med*. 2018;72(4):449-456.
8. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. The Increase in hospitalizations for urinary tract infections and the associated costs in the United States, 1998-2011. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw281.
9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-120.
10. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2010:957-983.
11. Avcıoğlu F, Behçet M. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni Escherichia coli izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(3):172-177.
12. Gül S, Ecemiş E, Kaçmaz B, Kaygusuz S, Ayaşoğlu E, Kılıç D. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Kırıkkale Üni Tıp Derg*. 2014;16(3):17-21.
13. Tekin A, Deveci Ö, Dal T ve ark. Üropatojen Escherichia coli izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *Ankem Derg*. 2012;26(2):61-68.
14. Duran H, Çeçen N, Atik T. İdrar kültüründen izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. *ANKEM Dergisi* 2020;34(2):41-47.
15. Arman D, Agalar C, Dizbay M, et al. Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları: Etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2012;1:10.
16. Terek EG, Başoğlu TM. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. *Ege Tıp Derg*. 2013;52(3):136-140.
17. Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, Arslan B, Kılınc M, Kazancı NÖ. Çocuklarda idrar yolları enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Çağdaş Tıp Derg*. 2012;2(1):17-21.
18. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg*. 2010;1(3):182-186.
19. Gupta K. Acute simple cystitis in females. <https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-females#H899949163>. Erişim tarihi:4.07.2023
20. Aktar GS, Ayaydın Z, Onur AR, Vural DG, Temiz H. Resistance rates against various antimicrobials in Escherichia coli strains isolated from urine samples. *Kocaeli Med J*. 2018;7(1):8-13.
21. Aşgın N, Kal Çakmaklıoğulları E. Karabük ilinde toplum kökenli pediatrik üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen E. coli suşlarının in-vitro antibiyotik direnç profili. *J Contemp Med*. 2017;7(3):241-245.
22. Çoban B, Ülkü N, Kaplan H, Topal B, Erdoğan H, Baskın E. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik dirençlerinin beş yıllık değerlendirmesi. *Türk Ped Arş*. 2014;49(2):124-129.
23. Karamanlıoğlu D, Yıldız PA, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β -laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Derg*. 2019;32(3):233-239.
24. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsüreççi Y, ve ark. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2018;12(1):10-17.
25. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2018;32(3):79-86.
26. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 4:S341-345.
27. Ho PL, Yip KS, Chow KH, Lo JY, Que TL, Yuen KY. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: A prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(1):87-93.
28. Tursun S, Arslan Z, Alpcan A, Gül S, Kandur Y. Clinical patterns and seasonal distribution of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in children. *Flora*. 2021;26(1):183-188.

HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNİN ÇOCUKLARA YÖNELİK EMPATİK EĞİLİMLERİ İLE MÜLTECİ ÇOCUKLARA YÖNELİK TUTUMLARININ BELİRLENMESİ

Determination of Nursing Students' Empathic Tendencies Toward Children and Attitudes Toward Refugee Children

Abdullah SARMAN¹  Suat TUNCAY¹ 

¹ Bingöl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, BİNGÖL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Son yıllarda birçok insan çeşitli nedenlerle göç etmek zorunda kalmaktadır. Hemşireler göç eden veya mülteci olarak belirlenen kişilerin temel sağlık ihtiyaçlarını karşılamada önemli bir role sahiptir. Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerin çocuklara yönelik empatik eğilimleri ile mülteci çocuklara yönelik tutumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel-tanımlayıcı-korelasyonel bu araştırma Türkiye'nin doğusunda bir devlet üniversitesindeki hemşirelik öğrencileriyle yürütülmüştür. Herhangi bir örneklem seçimine gidilmemiş ve evrenin tümüne ulaşılmaya çalışılmıştır. Araştırma 284 kişiyle tamamlanmıştır. Veriler; tanıtıcı bilgi formu, Empatik Eğilim Ölçeği, Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Veri analizlerinde SPSS 25 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin %64,8'inin kadın, %25,7'sinin dördüncü sınıf öğrencisi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca katılımcıların büyük çoğunluğunun akademik başarısının ve ekonomik durumunun orta düzeyde olduğu görülmüştür. Katılımcıların yarısından fazlasının bölümü isteyerek tercih ettiği ve %48,9'unun duygusal kişilik yapısında olduğunu belirtilmiştir. Öğrencilerin her iki ölçekten de orta seviyede puan ortalamalarına sahip olduğu belirlenmiştir. Empatik Eğilim Ölçeği ile Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeğinin tutum ve duygu alt boyutları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Hemşirelik öğrencilerinin empatik eğilim ve mülteci çocuklara yönelik tutumlarının orta seviyede olduğu belirlenmiştir. Duygusal kişilik yapısında olduğunu belirten öğrencilerin empatik eğilimleri ile mülteci çocuklara yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu görülmüştür. Öğrencilerin empatik eğilimlerini ve mültecilerle ilgili tutumlarını belirleyen durumları kapsamlı olarak belirlemek için geniş örneklem büyüklüğüne sahip gruplarla çalışılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, empatik eğilim, hemşire, mülteci, öğrenci

ABSTRACT

Objective: In recent years, many people have migrated for various reasons. Nurses play an important role in addressing the basic health needs of migrants and refugees. This study aims to assess the empathic tendencies of nursing students towards children and their attitudes towards refugee children.

Material and Methods: This cross-sectional descriptive correlational study was conducted with nursing students at a state university in eastern Turkey. No sample selection was made and the whole population was tried to be reached. The research was completed with a total of 284 participants. Data were collected through a descriptive information form, the Empathic Tendency Scale, and the Attitude Towards Refugee Children Scale. Data analysis was performed using SPSS 25 software packages.

Results: It was determined that 64.8% of the students were female and 25.7% were fourth grade students. In addition, it was seen that the academic achievement and economic status of many of the participants were at medium level. It was stated that more than half of the participants preferred the department willingly and 48.9% of them had an emotional personality structure. Students were found to have average scores at the middle level in both scales. A significant positive relationship was found between the Empathic Tendency Scale and the attitude and emotion sub-dimensions of the Attitude Towards Refugee Children Scale.

Conclusion: It was determined that nursing students' empathic tendency and attitudes towards refugee children were at medium level. It was observed that the empathic tendencies and attitudes towards refugee children of the students who stated that they had emotional personality structure were more positive. In order to comprehensively identify the factors influencing students' empathic tendencies and attitudes towards refugees, further studies with larger sample sizes are necessary.

Keywords: Child, empathic tendency, nurse, refugee, student



Yazışma Adresi / Correspondence:

Bingöl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, BİNGÖL, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905376877363

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2023

Dr. Abdullah SARMAN

E-posta / E-mail: asarman@bingol.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 12.02.2024

GİRİŞ

Uluslararası Göç Örgütü (IOM) ırkı, dini, siyasi görüşü veya belirli bir gruba üyeliği nedeniyle vatandaşı olduğu ülkenin dışında kalan kişi veya grupları mülteci olarak tanımlamıştır (1). Son yıllarda milyonlarca insan savaş, doğal afet, ekonomik kriz ve daha iyi yaşam koşulları nedeniyle ülkelerinden ayrılmak zorunda kalmaktadır. Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komiserliği'nin (UNHCR), dünya çapında en az 89,3 milyon mülteci olduğunu bildirdiği raporda, bu sayının her geçen gün giderek arttıracağı öngörüldüğüne yer verilmiştir (2). Türkiye, çeşitli ülkelerden toplam 4 milyon mülteci sayısı ile en fazla mültecinin bulunduğu ülkeler arasındadır (3). Dünyada mülteci sayısı giderek arttığı için toplumsal yapı farklı şekillerde etkilenmekte, mültecilere karşı bazı olumsuz yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. Çeşitli nedenlerle göç eden mültecilerin farklı gereksinimleri bulunmaktadır. Bu bağlamda hemşireler, mültecilerin temel sağlık ihtiyaçlarının önemli sağlayıcılarıdır. Sağlık profesyonellerinin özellikle hemşirelerin uygulamalarında adil ve kapsayıcı bir yaklaşım sürdürmesi beklenmektedir. Bu sayede çeşitli ülkelerden göç eden mülteci nüfusun ihtiyaçları etkili şekilde karşılanabilir. Olumsuz tutumların savunmasız ve çoğu zaman dezavantajlı gruplar içinde belirtilen mültecilerin bakım memnuniyetini azaltacağı ve gelecekte sağlık hizmetlerinden yararlanmayla ilgili isteksizlik yaşanmasına neden olacağı bildirilmiştir (4). Terapötik hemşire-hasta ilişkisinin oluşması kaliteli ve nitelikli hemşirelik bakımının temelini oluşturmaktadır. Empati, güven ve saygı bu ilişkinin önemli bileşenleri olarak görülür ve hemşirelik mesleği için profesyonel standartlar içerisinde yer alır. Richardson ve ark., empati, nezaket, ilgi, duyarlılık, insancılık ve şefkatin hemşirelik mesleğinin en çok değer verilen nitelikleri olduğunu belirtmiştir (5). Griffiths ve ark., ise hemşirelerin kişisel özellikleri ve eğitimleri dışında kendilerinde olması gereken en önemli özelliğin empatik bir yaklaşım ve şefkat içeren profesyonel bir tutum olduğunu bildirmiştir (6). Aynı çalışmada, hemşirelerin başkalarıyla empati kurabilmesinin iyi gelişmiş iletişim becerilerine sahip olmakla, hasta odaklı bakım verebilmekle ve yargılayıcı olmayan bir tutumla sağlanabileceği vurgulanmıştır. Empati, bireylerin başkalarının olumlu ve olumsuz duygularını anlamasını sağlar. Böylece kişi, diğer bireylerin mutluluğunu paylaşırken mutlu hissedebilir ve benzer şekilde başkalarının acılarıyla empati kurabilir. Empati, farklı insanların duygularını deneyimlemeyi kolaylaştırmaktadır. Hemşire-hasta ilişkisinde ise hastanın deneyimlerini, endişelerini ve bakış açısını anlama fırsatı sunmaktadır. Hemşireler mültecilere bakım verirken kültürel farklılıklar, inançlar, iletişim ve dil farklılıkları gibi sorunlar yaşayabilmektedir. Hemşirelerin karşılaştığı bu

tür sorunlar, mültecilere yönelik tutumlarını etkileyebilir (7). Sağlık kurumlarında çalışan hemşirelerde olduğu gibi hemşirelik öğrencilerinin de kültürel ve etnik farklılıklar nedeniyle mültecilere bakım verirken zorlandıkları belirlenmiştir (8). Hemşirelik öğrencilerinde empatik davranışları ve diğer terapötik iletişim tekniklerini teşvik etmek, hemşirelik eğitiminin en temel unsurudur (9). Hemşirelik eğitiminde ve hemşirelik uygulamalarında empatinin önemi profesyonel hemşirelik örgütleri ve hemşire eğitimcilerinin fikir birliği oluşturduğu bir konu olmasına rağmen, literatür incelendiğinde hemşirelik okullarındaki müfredatların yeterli içeriğe sahip olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda bu konuyla ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, öğrenci hemşirelerde empatik becerilerin geliştirilmesine yeterli ilgi gösterilmediği ve konunun önemsenmediği anlaşılmaktadır (10). Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda ise hemşirelik öğrencilerinde empati, güven ve saygının azaldığı belirlenmiştir (10,11). Türkiye'deki hemşirelik eğitiminin verildiği hemşirelik ve sağlık bilimleri fakültelerindeki bazı derslerde çocuk hastalarla iletişim, çocuk hastaya empatik yaklaşım, farklı etnik kökenlere ve kültürlere sahip insanlara kültürlerarası bakım sağlama vb. konular detaylı şekilde anlatılmaktadır. Bu araştırmada hemşirelik öğrencilerin çocuklara yönelik empatik eğilimleri ile mülteci çocuklara yönelik tutumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Türü

Bu araştırma kesitsel-tanımlayıcı-korelasyonel modelde planlanmıştır.

Evren ve Örneklem

Bu araştırmanın evrenini Türkiye'nin doğusundaki bir devlet üniversitesinde 2022-2023 bahar döneminde Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik bölümünde eğitim gören hemşirelik öğrencileri oluşturmuştur. Herhangi bir örneklem seçimine gidilmemiş ve evrenin tümüne ulaşılmaya çalışılmıştır. Araştırma 284 kişiyle tamamlanmıştır. Araştırmanın sonunda G*Power 3.1.9.2. ile yapılan güç analizinde 0.80 etki büyüklüğü, 0.05 alfa değeri ve 0.95 güç düzeyinde minimum örneklem sayısının 175 olduğu belirlenmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan, araştırmanın yürütüldüğü tarihte derslere devam eden öğrenciler araştırmaya dahil edilmiştir.

Çıkarılma Kriterleri

Araştırma verilerini yarım bırakan, anket sorularını tam olarak doldurmayan ve araştırmaya katılmak istemeyen öğrenciler araştırmadan çıkarılmıştır.

Verilerin Toplanması

Araştırma verilerinin toplanmasında, daha fazla katılımcıya ulaşmak için çevrimiçi Google Forms uygulaması kullanılmıştır. Anket linki, gerekli izinler alındıktan sonra tüm hemşirelik öğrencileriyle WhatsApp üzerinden paylaşılmıştır. Veri toplama süresince katılımcılardan herhangi bir kişisel veri talep edilmemiştir. Çevrimiçi ankete katılan kişilerden alınan bilgiler, veri gizliliği prensiplerine uygun şekilde ve her katılımcıdan bilgilendirilmiş onam alınarak elde edilmiştir. Katılımcılardan çalışmaya başlamadan önce bu formu onaylamaları istenmiştir. Çoklu yanıtların önlenmesi ve veri bütünlüğünün sağlanması için anket formu her katılımcının yalnızca bir kez doldurabileceği şekilde tasarlanmıştır. Katılımcılar formu online olarak doldurduktan sonra cevaplara sadece formu oluşturan araştırmacıya ait olan şifreli bir kişisel bilgisayardaki Google hesabından ulaşılabilmiştir. Elde edilen verilerin kopyası parola korumalı bir bilgisayarda saklanarak, verilere yalnızca araştırmacıların erişmesine izin verilmiştir. Depolanan anket yanıtları anonimleştirilmiş ve veriler Google Formlarda güvenli bir şekilde saklanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri, tanıtıcı bilgi formu, Empatik Eğilim Ölçeği, Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği kullanılarak toplanmıştır.

Tanıtıcı bilgi formu (TBF)

Araştırmacılar tarafından hazırlanan ve öğrencilerin sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.) ile ilgili 9 sorudan oluşan bir formdur.

Empatik Eğilim Ölçeği (EEÖ)

Dökmen tarafından 1988 yılında kişilerin başka bireylerle empati kurabilme potansiyellerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (12) Empatik Eğilim Ölçeği, empatinin duygusal bileşenlerini ölçmektedir. EEÖ, 20 ifadeden oluşmakta ve her bir ifadeye 1'den 5'e kadar puan verilmektedir. Ölçekteki 3, 6, 7, 8, 11, 12, 13 ve 15. ifadeler olumsuz eğilimi, diğer ifadeler ise olumlu eğilimi ifade edecek şekilde hazırlanmıştır. Ölçekteki ifadelerden olumlu olan ifadeler doğrudan, olumsuz olanlar tersinden puanlanmaktadır. Ölçekten alınacak minimum puan 20, maksimum puan ise 100 olup, puanın yüksek olması empatik eğilimin yüksek olduğunu; düşük olması empatik eğilimin düşük olduğunu göstermektedir. Ölçek, yüksek iç tutarlık ile Cronbach alfa 0,82 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,72 olarak belirlenmiştir.

Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği (MÇYTÖ) MÇYTÖ, ev sahibi ülke vatandaşlarının mülteci çocuklara yönelik tutumlarını belirlemek amacıyla Angelidou, Aguaded-Ramírez ve Rodríguez-Sabiote tarafından geliştirilmiştir (13). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aydoğdu ve Pekşen Akça tarafından yapılmıştır. Ölçeğin geliştirilme

çalışmalarına 535 katılımcı (18-24 arası; %26,6, 25-35 arası; %53,9, 36-55 arası; 16,2, 56 ve üstü; %3,3) dahil edilmiştir. Ölçek, tutum (24 madde) ve duygu (10 madde) olmak üzere iki alt boyut ve 34 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin güvenirlik analizleri kapsamında Cronbach alfa değeri incelenmiş, tutum alt boyutu için 0,92, duygu alt boyutu için 0,68 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak ölçeğin geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu kanıtlanmıştır (14). Bu çalışmada ölçeğin tutum alt boyutu için Cronbach alfa değeri 0,83; duygu alt boyutu için 0,79 olarak belirlenmiştir.

Verilerin Analizi

Doldurulan veri toplama formları iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak kontrol edilmiş ve eksik doldurulan formlar çalışma dışında bırakılmıştır. Veri analizlerinde SPSS 25 ve AMOS 23 paket programları kullanılmıştır. Tanımlayıcı veriler ve öğrencilerin empatik eğilimini belirlemek için ortalama, yüzde; empatik eğilim ile mülteci çocuklara yönelik tutumun alt boyutları arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizi kullanılmıştır. Tanımlayıcı verilerin ortalamasının karşılaştırılmasında Student t testi, Mann-Whitney-U testi, one-way ANOVA testi ve Kruskal-Wallis-H testi, ölçeklere verilen cevapların karşılaştırılmasında korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Öğrencilerin %64,8'inin kadın, %25,7'sinin dördüncü sınıf öğrencisi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca katılımcıların %73,9'unun akademik başarısının ve %77,8'inin ekonomik durumunun orta düzeyde olduğu görülmüştür. Öğrencilerin %29,9'unun kız, %30,6'sının erkek kardeşi bulunmamaktadır. Katılımcıların %55,6'sı bölümü isteyerek tercih ettiğini, %54,9'u il merkezinde, %57,4'ü devlet/özel yurtda kaldığını, %68'i ailesinde sağlık çalışanı bulunmadığını ve %48,9'u duygusal kişilik yapısında olduğunu belirtmiştir (Tablo 1).

Öğrencilerin Empatik Eğilim Ölçeği puan ortalamalarının $56,48 \pm 6,73$ (en düşük=39, en yüksek=80); Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği Tutum alt boyutu puan ortalamalarının $61,99 \pm 7,03$ (en düşük=44, en yüksek=88), Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği Duygu alt boyutu puan ortalamalarının ise $23,75 \pm 4,21$ (en düşük=12, en yüksek=35) olduğu belirlenmiştir. Bu durum öğrencilerin orta seviyede bir empatik eğilime, mülteci çocuklarla ilgili orta seviyede bir tutum ve duyguya sahip olduğunu göstermektedir. Empatik Eğilim Ölçeği ile Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeğinin tutum ve duygu alt boyutları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. (Tablo 2).

Tablo 1: Öğrencilerin bazı sosyodemografik özelliklerine göre Empatik Eğilim Ölçeği ve Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeğinden aldığı puan ortalamalarının dağılımı (N= 284)

Değişken	n	%	EEO [†]	Test	P	MÇYTÖ-T [‡]	Test	P	MÇYTÖ-D [§]	Test	P
			Ort±SS			Ort±SS			Ort±SS		
Cinsiyet											
Erkek	100	35.5	58.12±7.47	t= 3.07	0.002 ^a	63.16±8.12	t= 2.08	0.038 ^a	24.91±4.39	t= 3.48	0.001 ^a
Kadın	184	64.8	55.58±6.13			61.35±6.23			23.12±3.99		
Sınıf											
Birinci sınıf	69	24.3	56.32±5.66	F= 1.34	0.026 ^b	60.97±6.23	F= 4.02	0.008 ^b	23.29±3.44	F= 1.58	0.194 ^b
İkinci sınıf	72	24.6	57.16±7.80			60.67±6.64			23.33±4.15		
Üçüncü sınıf	70	25.4	55.24±4.65			61.96±9.14			23.71±4.74		
Dördüncü sınıf	73	25.7	57.19±8.10			64.27±5.10			24.63±4.38		
Akademik başarı											
İyi	57	20.1	62.18±4.46	KW _x ² = 19.23	0.000 ^c	63.84±6.18	KW _x = 8.47	0.014 ^c	26.01±5.07	KW _x = 5.89	0.053 ^c
Orta	210	73.9	55.93±6.55			61.74±7.05			24.35±4.14		
Kötü	17	6.0	56.77±7.20			58.76±6.23			23.40±4.10		
Ekonomik durum											
İyi	21	7.4	56.24±6.85	KW _x ² = 3.68	0.159 ^c	64.57±8.73	KW _x ² = 3.107	0.212 ^c	24.76±4.19	KW _x ² = 2.202	0.333 ^c
Orta	221	77.8	56.13±6.62			61.58±6.97			23.59±4.30		
Kötü	42	14.8	58.40±7.06			62.81±6.20			24.10±3.74		
Kız kardeş sayısı											
Kardeşi olmayanlar	85	29.9	56.11±6.54	F= 1.96	0.151 ^b	61.24±7.26	F= 2.08	0.083 ^b	23.82±4.04	F= 4.72	0.001 ^b
Bir kardeşi olanlar	56	19.7	56.57±5.16			61.23±6.20			22.88±4.29		
İki kardeşi olanlar	58	20.4	58.33±8.96			63.91±8.43			23.93±3.90		
Üç kardeşi olanlar	43	15.1	55.09±5.54			60.79±6.17			22.40±4.10		
Dört ve üzeri kardeşi olanlar	42	14.8	55.95±5.67			63.07±5.80			25.90±4.27		

Erkek kardeş sayısı											
Kardeşi olmayanlar	87	30.6	56.22±5.53			61.77±6.53			23.95±4.19		
Bir kardeşi olanlar	80	28.2	56.13±7.31			61.98±6.99			23.64±4.01		
İki kardeşi olanlar	52	18.3	58.69±8.29	F= 2.25	0.063 ^b	61.54±8.03	F= 0.41	0.798 ^b	23.98±4.28	F= 0.19	0.940 ^b
Üç kardeşi olanlar	35	12.3	54.54±6.01			63.37±7.57			23.40±4.69		
Dört ve üzeri kardeşi olanlar	30	10.6	56.57±5.44			61.80±6.27			23.47±4.34		
Bölümü tercih etme durumu											
İsteyerek tercih edenler	158	55.6	55.94±7.13	t= 1.51	0.131 ^a	62.08±6.95	t= 0.25	0.796 ^a	23.35±4.33	t= 1.77	0.077 ^a
İstemeyerek tercih edenler	126	44.4	57.15±6.16			61.87±7.15			24.25±4.02		
Yaşadığı yer											
İl	156	54.9	56.81±7.79			62.35±7.21			22.62±4.23		
İlçe	76	26.8	56.38±6.79	F= 0.07	0.925 ^b	62.19±7.38	F= 0.47	0.620 ^b	24.43±4.26	F= 4.85	0.008 ^b
Belde/köy	52	18.3	65.43±5.86			61.32±6.14			23.13±3.89		
Kaldığı yer											
Aile/akraba yanında	99	34.9	56.78±6.37			61.74±6.54			24.6±3.75		
Devlet/özel yurt	163	57.4	54.68±4.68	KW _x ² = 2.18	0.335 ^c	61.99±7.03	KW _x ² = 0.37	0.831 ^c	25.55±3.18	KW _x ² = 11.22	0.004 ^c
Öğrenci evi	22	7.7	56.56±7.15			62.05±7.62			23.07±4.47		
Ailede sağlık çalışanı olma durumu											
Evet	91	32.0	56.40±6.14	t= 0.13	0.891 ^a	61.20±6.19	t= 1.29	0.195 ^a	23.89±3.67	t= 0.38	0.701 ^a
Hayır	193	68.0	56.51±7.01			62.36±7.38			23.68±4.46		
Kişilik yapısı											
İçer dönük	26	9.2	55.95±6.83			61.88±5.49			24.38±3.82		
Dışa dönük	59	24.3	56.61±7.01	KW _x ² = 0.87	0.047 ^c	60.72±7.44	KW _x ² = 1.164	0.024 ^c	22.75±5.06	KW _x ² = 2.19	0.043 ^c
Mantıklı/kuralcı	50	17.6	56.90±6.53			60.92±5.43			23.82±3.91		
Duygusal	139	48.9	58.12±5.77			62.95±7.54			24.60±3.76		

^a Student t testi, ^b One-way ANOVA testi, ^c Kruskal-Wallis-H testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, [†] EEÖ: Empatik Eğilim Ölçeği, [‡] MÇYTÖ-T: Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği tutum alt boyutu, [§] MÇYTÖ-D: Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği duygusal alt boyutu.

Tablo 2: Empatik Eğilim Ölçeği ile Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği puanları arasındaki ilişki

Ölçek	1	2	3
1. EEÖ [†]	1.000	0.235 ^e	0.187 ^e
	-	0.000	0.002
2. MÇYTÖ-T [‡]		1.000	0.326 ^e
		-	0.000
3. MÇYTÖ-D [§]			1.000

[†] EEÖ: Empatik Eğilim Ölçeği, [‡] MÇYTÖ-T: Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği tutum alt boyutu, [§] MÇYTÖ-D: Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği duyu alt boyutu, ^e Pearson korelasyon katsayısı. 0.05 düzeyinde anlamlı ilişki.

TARTIŞMA

Bakım vermenin hemşireliğin temel görevi olduğu bildirilmektedir (15). Hemşirenin bu görevini yerine getirebilmesi şefkat, empati vb. özellikleri bilmesi ve uygulanmasıyla mümkün olabilir. Hemşireler terapötik bir ilişki geliştirilerek ve hasta merkezli bakım sunarak rollerini etkin bir şekilde uygulayabilir. Hemşirelik öğrencilerinin çocuklara yönelik empatik eğilimleri ile mülteci çocuklara yönelik tutumlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada erkek öğrencilerin kadınlara göre empatik eğilim ve mülteci çocuklara yönelik tutum puan ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Heidke ve ark.'nın, öğrenci hemşirelerde empatiyi arttırmak için bir müdahale yönteminin etkinliğini değerlendirdiği çalışmada katılımcıların çoğunun kadınlardan oluştuğu, kadınların savunmasız gruplara karşı orta seviyede bir empati düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (4). Benzer şekilde Castellón-Montenegro ve ark., erkek hemşirelik öğrencilerinin kadınlara göre daha yüksek empatik eğilimleri olduğunu belirtmiştir (16).

Bu çalışmada son sınıf öğrencilerinin daha yüksek empatik eğilime ve çocuk haklarına yönelik tutuma sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç bugüne kadar literatürde belirtilen çalışmaların aksini göstermektedir (17). Ward ve ark., öğrencilerin lisans derslerinde geliştirdikleri herhangi bir empatik becerinin mesleki uygulamalarda devam ettirilmediğini belirterek öğrencilerin akademik dereceleri ilerledikçe empati düzeyinin giderek düştüğünü savunmuştur (10). Castellón-Montenegro ve ark., lisans son sınıf öğrencilerinde empatik eğilim düzeyinin arttığını bildirmektedir (16). Empatik eğilimin empatik yeteneğe dönüşebilmesi için erken dönemde geliştirilmesi gerektiği savunulmaktadır. Bu dönüşüm öğrencilerin mesleki çabaları için sürdürülebilir insancıl davranışsal beceri geliştirmelerine yardımcı olabilir (4). Öğrencilerin

müfredatlarda yer alan ve empatik eğilim ile farkındalıklarını arttıracak derslerden olumlu yönde etkilenmiş olabildikleri, öğrenim sürecinde elde edilen olumlu deneyim ve bilgilerin öğrencilerin farklı kültürlerden bireylerle etkileşimlerinde olumlu bir etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Birçok çalışmada hemşirelerin empatik davranışlarını engelleyen faktörlerin zaman eksikliği, meslektaşlardan destek görmemek, kişilik tarzı ve hastalara yönelik kaygılar olduğu belirtilmektedir (10,18). Mannix ve ark., iyi eğitilmiş öğrenci hemşirelerin empatik eğilimlerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (19). Bu çalışmada öğrencilerin akademik başarısının empatik eğilim ve çocuklara yönelik tutum puanlarını arttırdığı belirlenmiştir. Bu sonuç Reid-Ponte'nin, çalışma sonuçlarının aksini göstermektedir (20). Reid-Ponte, hemşirelerin yaşı ve deneyiminin arttıkça sözlü tepki verme ve hastaları dinleme becerisinin azaldığını bildirmektedir. Oysa ki hemşireler zamanla bilgi ve becerilerini artırırken, bir yandan da hasta bakımını planlamada ek teknik beceriler edinmektedir. Özellikle klinik uygulamaların başlamasıyla birlikte öğrenciler teorik bilgilerini pratik edebilme olanağı kazanırlar. Bu sayede profesyonel hemşirelik rollerini daha iyi kavrayarak hastalarla empatik iletişim kurmak için gereken kişilerarası ilişkileri geliştirebilirler. Bu nedenle, öğrencilerin daha fazla empatik eğilim kazanabilmesi için profesyonel hemşirelik uygulamalarını gözlemlemesi gerekmektedir. Böylece öğrencilerin empatik davranışları taklit etme olasılıklarının artacağı düşünülmektedir. Hemşirelik öğrencilerinin mültecilere yönelik tutumları, Türkiye'nin çok etnikli ve çok dinli yapısından etkilenmiş olabilir. Aktaş ve ark., Türkiye'de mültecilere yönelik tutumun zaman zaman yaşanan çatışmalardan, Suriyeli göçmen akımından, mülteci politikalarından ve sığınmacılara yönelik genel kamuoyu tutumlarından etkilenebildiğini bildirmiştir (21). Amiri ve Heydari, tarafından İran'da yürütülen bir çalışmada hemşirelerin farklı kültürlerden hastalara bakım verme düşüncesinden hoşlanmadığı, dini ve günlük yaşam rutinleri nedeniyle çatışmalar yaşadıkları ve mülteci hastalara güvenmedikleri bildirilmiştir (22). Özyayın ve ark.'nın, çalışmasında ise hemşirelik öğrencilerinin mültecileri tanıma ve iletişim kurma konusunda önyargılarının olabildiği belirlenmiştir (23). Öğrencilerin tutum puan ortalamalarının yüksek düzeyde olmamasının farklı kültürel, dinsel ve ırksal kökenden gelen insanlarla ilgili ülke içindeki politika ve tutumlardan etkilendiği düşünülmektedir. Özyayın ve ark., duygusal yapı ve kültürel duyarlılığın öğrencilerin mültecilere yönelik tutumu üzerinde olumlu etkisi olduğunu belirtmiştir (23).

Empati, kavramsal olarak kişinin biliş ve duyu ağının farklı yönleriyle ilişkilidir. Duygusal empati

ihtiyaç sahibi başka bir kişinin durumunu algılamayı gerektirmektedir. Bu çalışmada duygusal kişilik yapısında olduğunu belirten hemşirelik öğrencilerinin daha yüksek empatik eğilim ve çocuk haklarına yönelik tutum puan ortalaması olduğu belirlenmiştir. Batson ve ark., duygusal yapının empatik eğilim üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir (24). Airagnes ve ark., kişilik özelliklerinin öğrencilerdeki empatiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (25). Bu sonuçlar doğuştan gelen özelliklerin bireylerle olan ilişkilerde ve davranış örüntülerinin sergilenmesi sürecinde etkili olabildiğini göstermektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma Türkiye'de sadece bir üniversitenin hemşirelik bölümü öğrencileriyle yürütülmüştür. Dolayısıyla örneklem tüm üniversite öğrencilerini temsil etmemektedir. Dolayısıyla bu çalışmanın bulguları genelleştirilemez. İkincisi, verilerin öz bildirim üzerine yönelik ölçekler kullanılarak toplanmış olmasıdır. Bu nedenle öğrencilerin empatik eğilimleri ile mülteci çocuklara yönelik tutumlarını belirleyen diğer değişkenlerin belirlenmesi mümkün olmamıştır. Üçüncüsü, çalışmaya katılan hemşirelik öğrencilerinin çoğu kadındır ve örneklem çoğunlukla kadın hemşirelik öğrencilerinden oluşmuştur. Sonuçlar yorumlanırken cinsiyet yanlılığının varlığı dikkate alınmalıdır. Tüm bu sınırlılıklara rağmen tüm sınıflarda eğitim gören hemşirelerin çalışmaya dahil edilmiş olması diğer öğrencilere karşılaştırma yapılması açısından önemlidir. Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin empatik eğilim ve mülteci çocuklara yönelik tutumlarının orta seviyede olduğu belirlenmiştir. Duygusal kişilik yapısında olduğunu belirten öğrencilerin empatik eğilimleri ile mülteci çocuklara yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu görülmüştür. Öğrencilerin empatik eğilimlerini ve mültecilerle ilgili tutumlarını belirleyen birçok faktör bulunabilir. Bu nedenle yapılacak çalışmalarda bu durumu belirlemek için geniş örneklem büyüklüğüne sahip gruplarla çalışılması gerekmektedir. Aile ziyaretleri, okul sağlık taramaları, sağlık eğitimleri gibi uygulamalar sayesinde öğrencilerin mülteci çocuklara yönelik olumlu tutum geliştirmeleri sağlanabilir. Bu nedenle hemşirelik müfredatlarında yabancı düşmanlığı, kültürel duyarlılık konularının yer alması ve hemşirelik öğrencilerinin bazı mesleki uygulamalarını mültecilerin bulunduğu bölgelerde yapması faydalı olabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: AS, ST; Analiz/Yorum: AS, ST; Veri Sağlama: AS, ST; Yazım: AS, ST; Gözden Geçirme ve Düzeltme: AS, ST; Onaylama: AS, ST

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Araştırmaya katılan öğrencilere teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan (Karar no: E.96755, Tarih: 08.02.2023) ve Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığı'ndan (Karar no: E.98203, Tarih: 22.02.2023) gerekli olan etik ve kurum izinleri alınmıştır.

Bu çalışma 14-16 Nisan 2023 tarihlerinde düzenlenen ICHEAS 4th International Conference on Health, Engineering and Applied Sciences'te sözel bildiri (özet) olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. International Organization for Migration. Resettlement and Movement Management. 2022. Accessed date/Erişim tarihi: 11 Haziran 2023: <https://turkiye.iom.int/resettlement-and-movement-management#:~:text=Arefugeeissomeonewho inaparticularsocialgroup.>
2. United Nations High Commissioner for Refugees. Refugee Data Finder. United Nations High Commissioner for Refugees. 2022. Accessed date/Erişim tarihi: 15 Haziran 2023: [https://www.unhcr.org/refugee-statistics/.](https://www.unhcr.org/refugee-statistics/)
3. Dumancı V, Gür C. An assessment on migration, integration and access to the right to education in Turkey. *KAREFAD*. 2022;10(1):29-44.
4. Heidke P, Howie V, Ferdous T. Use of healthcare consumer voices to increase empathy in nursing students. *Nurse Educ Pract*. 2018;29:30-34.
5. Richardson C, Percy M, Hughes J. Nursing therapeutics: Teaching student nurses care, compassion and empathy. *Nurse Educ Today*. 2015;35(5):e1-5.
6. Griffiths J, Speed S, Horne M, Keeley P. 'A caring professional attitude': What service users and carers seek in graduate nurses and the challenge for educators. *Nurse Educ Today*. 2012;32(2):121-127.
7. Crush J, Tawodzera G. Medical xenophobia and Zimbabwean migrant access to public health services in south Africa. *JEMS*. 2014;40(4):655-670.
8. Shahzad S, Ali N, Younas A, Tayaben JL. Challenges and approaches to transcultural care: An integrative review of nurses' and nursing students' experiences. *J Prof Nurs*. 2021;37(6):1119-1131.
9. Pike AW. On the nature and place of empathy in clinical nursing practice. *J Prof Nurs*. 1990;6(4):235-240.
10. Ward J, Cody J, Schaal M, Hojat M. The empathy enigma: An empirical study of decline in empathy among undergraduate nursing students. *J Prof Nurs*. 2012;28(1):34-40.
11. Nunes P, Williams S, Sa B, Stevenson K. A study of empathy decline in students from five health disciplines during their first year of training. *Int J Med Edu*. 2011;2:12-17.
12. Dökmen Ü. Empatinin yeni bir modele dayanarak ölçülmesi ve psikodrama ile geliştirilmesi. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilim Fakültesi Derg*. 1988;21(1-2):155-190.
13. Angelidou G, Aguaded-Ramírez EM, Rodríguez-Sabiote C. Design and validation of a scale measuring attitudes toward refugee children. *Sustainability*. 2019;11(10):2797.
14. Aydoğdu F, Akça RP. Mülteci Çocuklara Yönelik Tutum Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması. *Karadeniz Sos Bilim Derg*. 2021;13(24):308-321.
15. Shields L. The core business of caring: A nursing

- oxymoron? *Collegian*. 2014;21(3):193-199.
16. Castellón-Montenegro H, Barraza-Ospino D, Borré-Ortiz YM, Lastre-Amell G, Erazo-Coronado AM, Díaz-Narváez VP. Empathy in nursing students from the metropolitana University of Barranquilla (Colombia). *Texto Context*. 2020;29:e20180314.
 17. Hojat M, Vergare MJ, Maxwell K, et al. The devil is in the third year: A longitudinal study of erosion of empathy in medical school. *Acad Med*. 2009;84(9):1182-1191.
 18. Reynolds WJ, Scott B. Do nurses and other professional helpers normally display much empathy? *J Adv Nurs*. 2000;31(1):226-234.
 19. Mannix J, Faga P, Beale B, Jackson D. Towards sustainable models for clinical education in nursing: An on-going conversation. *Nurse Edu Pract*. 2006;6(1):3-11.
 20. Reid-Ponte P. Distress in cancer patients and primary nurses' empathy skills. *Cancer Nurs*. 1992;15(4):283-292.
 21. Aktas V, Tepe YK, Persson RS. Investigating Turkish university students' attitudes towards refugees in a time of Civil War in neighboring Syria. *Curr Psychol*. 2021;40(2):553-562.
 22. Amiri R, Heydari A. Nurses' experiences of caring for patients with different cultures in Mashhad, Iran. *Iran Journal Nurs Midwifery Res*. 2017;22(3):232-236.
 23. Ozaydin T, Kocoglu Tanyer D, Akin B. Promoting the attitudes of nursing students towards refugees via interventions based on the contact hypothesis: A randomized controlled trial. *Int J Intercult Relations*. 2021;84:191-199.
 24. Batson CD, Fultz J, Schoenrade PA. Distress and empathy: Two qualitatively distinct vicarious emotions with different motivational consequences. *J Pers*. 1987; 55(1): 19-39.
 25. Airagnes G, du Vaure CB, Galam E, et al. Personality traits are associated with cognitive empathy in medical students but not with its evolution and interventions to improve it. *J Psychosom Res*. 2021;144:110410.

EVALUATION OF RECOVERY BY STAPES REFLEX IN PATIENTS WITH PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS

Periferik Fasiyal Paralizisi Olan Hastalarda Stapes Refleksiyle İyileşmenin Değerlendirilmesi

Ela CÖMERT¹  Yasin TEKİN¹ 

¹ Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the acoustic reflex in different frequencies at the time of diagnosis, during the treatment and follow-up of patients with idiopathic peripheral facial nerve palsy and compare these results with House-Brackmann clinical scoring to determine the prognostic value of acoustic reflex in these patients.

Material and Methods: Thirty-three adult patients with idiopathic peripheral facial palsy (aged 18-77 years, 16 male, 17 female) were included in the study. All the patients were clinically graded with House-Brackmann clinical scoring and acoustic reflex test was performed at the time of diagnosis, 1st, 2nd, 3rd, 4th weeks, 2nd and 3rd month. Ipsilateral acoustic reflex thresholds were measured from both ears with impedance audiometry using a 226 Hz probe tone.

Results: Significant relation was observed between the presence of sequel and initial grade and absence of acoustic reflex at 0.5, 1, 2 kHz at time of diagnosis. In addition, after the 1st week, a significant relation was also detected at 4 kHz frequency during all the follow-up period. The risk of sequelae would increase more than 3 times as the initial grade value increased.

Conclusion: The present study revealed the relation between the sequel and initial high grade, the absence of acoustic reflex at 0.5, 1, 2 kHz at time of diagnosis in addition with high age. Statistics does not support the same relation at 4 kHz frequency at time of diagnosis. However, statistic reveals that only the initial grade can best predict the risk of sequel, in addition, the risk of sequel increases more than 3 times as the initial grade value increase.

Keywords: Facial paralysis, acoustic impedance test, prognosis

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı idiyopatik periferik fasiyal paralizi olan hastaların tanı anında, tedavi ve takibinde farklı sıklıklardaki akustik refleksleri araştırmak ve bu sonuçları House-Brackmann klinik skorlaması ile karşılaştırarak prognostik değeri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya idiyopatik periferik fasiyal paralizi olan 33 yetişkin hasta (18-77 yaş arası, 16 erkek, 17 kadın) dahil edildi. Tüm hastalar House-Brackmann klinik skorlaması ile klinik olarak evrelendi ve tanı anında, 1., 2., 3., 4. hafta, 2. ve 3. ayda akustik refleks testi yapıldı. İpsilateral akustik refleks eşikleri, 226 Hz'lik bir prob tonu kullanılarak empedans odyometrisi ile her iki kulaktan ölçüldü.

Bulgular: Sekel varlığı ve başlangıç evresi ile tanı anındaki 0.5, 1, 2 kHz'de akustik refleksin olmaması arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Ayrıca 1. haftadan sonra tüm takip süresi boyunca 4 kHz frekansında da anlamlı bir ilişki tespit edildi. Başlangıç evresi arttıkça sekel riskinin 3 kattan fazla artacağı görüldü.

Sonuç: Bu çalışma, ilerleyen yaş ile birlikte tanı anında 0.5, 1, 2 kHz'de akustik refleksin olmaması ve başlangıçtaki yüksek evre ile sekel arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Ancak istatistiksel inceleme sekel riskini yalnızca başlangıç evresinin en iyi şekilde tahmin edebileceğini, ayrıca başlangıç evresi arttıkça sekel riskinin 3 kattan fazla artacağını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Fasiyal paralizi, akustik direnç testleri, prognoz



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905054883955
Received / Geliş Tarihi: 18.09.2023

Dr. Ela CÖMERT
Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE
E-mail / E-posta: drelacomert@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 02.01.2024

INTRODUCTION

Idiopathic peripheral facial nerve palsy (Bell's palsy) is an acute peripheral facial palsy that presents with rapid onset of weakness on one side of the face (1). It is caused by the inflammation of the facial nerve of an unknown cause. Although the presenting symptom is facial weakness, usually dysfunction is seen in all the branches. Electrophysiological and topographic tests measure the function of these branches and are used to determine the prognosis. Acoustic reflex (AR) test is one of the topographic tests that is widely used (2). It is a part of an impedance audiometry test and it measures the lowest intensity level of audiologic stimulus at which the stapedius muscle contraction is detected, called the AR threshold. It can be measured for different frequencies and the physiological value of ART is 85 dBHL (2). Lack of AR is a sign of facial palsy and return of AR to normal is a sign of healing and good prognosis (3). There is further need for study regarding which frequency should be employed as the stimulation frequency for inducing stapedial reflex (3).

The aim of this study was to investigate the ARs in different frequencies at the time of diagnosis, during the treatment and follow-up of patients with idiopathic peripheral facial nerve palsy and compare these results with House-Brackmann clinical scoring to determine the prognostic value of AR in these patients. In addition, this study is performed to find the relationship between ARs and the presence of sequel at the end of the follow-up.

MATERIALS AND METHODS

Thirty-three adult patients with idiopathic peripheral facial palsy (aged 18-77 years, 16 male, 17 female) were included in the study. Patients were required to have no abnormal findings on otoscopic examination, normal pure-tone hearing thresholds (≤ 20 dB HL at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, and 8 kHz), and no reported history of ear surgery, head trauma or neurological disorder. Other inclusion criteria were < 3 days from onset of symptoms, no history of systemic disease, completing appropriate steroid therapy (1mg/kg methylprednisolone for 3 days, following reducing doses). All the patients were clinically graded with House-Brackmann clinical scoring and AR test was performed at the time of diagnosis, 1st, 2nd, 3rd, 4th weeks, 2nd and 3rd month.

Ipsilateral AR thresholds were measured from both ears with impedance audiometry (Inventis clarinet plus) using a 226 Hz probe tone (trains of 40 ms pulses). All patients had normal tympanometric results (middle-ear compliance 0.3–1.5 cm³, middle-ear pressure –50 to +50 daPa, and ear canal volume between 0.6 and 1.5 cm³). Calibration was performed before each test. For each patient 0.5, 1, 2 and 4 kHz pure tone presented ipsilaterally. The reflex threshold was identified as the

lowest stimulus intensity resulting in a reduction in middle-ear compliance of ≥ 0.02 ml.

All patients gave informed written consent. The study was approved by Kirikkale University Clinical Research Ethics Committee (Number:2021.04-06) and supported by University of Kirikkale Scientific Research Project Committee (no: 2021/073).

Statistical Analysis

Study data were analyzed and compared using SPSS version 20.0 (IBM, USA). *Kolmogorov-Smirnov* test was used to test the normal distribution of the data of the study. Parametric data were expressed as mean \pm standard deviation and categorical data as numbers (%).

Independent Samples T-test was used for comparison of parametric data ($p < 0.05$). Categorical variables were analyzed using the *Pearson chi-square* test ($p < 0.05$). *Wilcoxon Signed Ranks* test was used in the analysis of re-measured data ($p < 0.05$).

Spearman's rho Correlation test was used to show the statistical correlation between the data ($p < 0.05$).

ROC-curve analysis was performed to determine which study parameters could predict patient prognosis at the end of long-term follow-up. Cut-off values were obtained to determine the sensitivity and specificity ratios of the parameters. *Binary Logistic Regression* test was used to determine the best prognostic predictor parameter ($p < 0.05$).

RESULTS

The distribution of gender, grade of facial palsy, the presence of AR and sequel according to the follow-up periods are presented in Table 1.

The relationship between the presence of AR (for each frequency and the follow-up periods) and prognosis of facial palsy was investigated by dividing the population into two groups, as follows: completely recovered and recovered with sequel. Significant relation was observed between the presence of sequel and initial grade and absence of AR at 0.5, 1, 2 kHz at time of diagnosis. The data are presented in Table 2.

In addition, after the 1st week, a significant relation was also detected at 4 kHz frequency during all the follow-up period. The data including the relation between the presence of sequel and grade and AR at 1st week, 2nd and 3rd month are presented in Table 3, 4 and 5.

According to the findings at the time of diagnosis, positive correlations were detected between sequel and age ($r=0.355$, $p=0.043$) and grade ($r=0.531$, $p=0.001$). Negative correlations were detected between sequel and 0.5 kHz AR ($r=-0.380$, $p=0.029$), 1 kHz AR ($r=-0.356$, $p=0.042$) and 2 kHz AR ($r=-0.356$, $p=0.042$) responses. At 1st week, positive correlations were detected between sequel and age ($r=0.355$, $p=0.043$) and grade ($r=0.361$, $p=0.039$).

Table 1: The distribution of variables according to the follow-up periods

Variable	Diagnose	1. week	2. week	3. week	4. week	2. month	3. month
Age (year)	45.21±17.77						
Gender	Male n(%)	16 (48.5)	-	-	-	-	-
	Female n(%)	17 (51.5)	-	-	-	-	-
Grade	-	-	4 (12.1%)	13 (39.4%)	23 (69.7%)	26 (78.8%)	27 (81.8%)
	1	5 (15.2%)	20 (60.6%)	14 (42.4%)	6 (18.2%)	5 (15.2%)	
	2	13 (39.4%)	15 (45.5%)	6 (18.2%)	3 (9.1%)	1 (3.0%)	3 (9.1%)
	3	9 (27.3%)	3 (9.1%)	-	2 (6.1%)	2 (6.1%)	-
	4	2 (6.1%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	-
	5	4 (12.1%)	1 (3.0%)	-	-	-	-
	6						
0.5 kHz AR	Absent n(%)	20 (60.6)	12 (36.4)	700 (21.2)	5 (15.2)	4 (12.1)	4 (12.1)
	Present n(%)	13 (39.4)	21 (63.6)	26 (78.8)	28 (84.8)	29 (87.9)	29 (87.9)
1 kHz AR	Absent n(%)	21 (63.6)	11 (33.3)	6 (18.2)	5 (15.2)	4 (12.1)	4 (12.1)
	Present n(%)	12 (36.4)	22 (66.7)	27 (81.8)	28 (84.8)	29 (87.9)	29 (87.9)
2 kHz AR	Absent n(%)	21 (63.6)	13 (39.4)	8 (24.2)	7 (21.2)	5 (15.2)	4 (12.1)
	Present n(%)	12 (36.4)	20 (60.6)	25 (75.8)	26 (78.8)	28 (84.8)	29 (87.9)
4 kHz AR	Absent n(%)	23 (69.7)	18 (54.5)	0 (0.0)	11 (33.3)	7 (21.2)	5 (15.2)
	Present n(%)	10 (30.3)	15 (45.5)	33 (100)	22 (66.7)	26 (78.8)	28 (84.4)
Sequel	Absent n(%)	-	-	-	-	-	27 (81.8)
	Present n(%)	-	-	-	-	-	6 (18.29)

AR: Acoustic reflex

Table 2: Relation between the presence of sequel, grade and AR at time of diagnosis

Variable		Sequel (-)	Sequel (+)	t/ X ²	p
		Mean ± SD/ N (%)	Mean ± SD/ N (%)		
Age		42.37±17.51	58±13.68	-2.396*	0.050
Grade	1	-	-	14.514†	0.006
	2	5 (15.2)	0 (0.0)		
	3	13 (39.4)	0 (0.0)		
	4	6 (18.2)	3 (9.1)		
	5	2 (6.1)	0 (0.0)		
	6	1 (3.0)	3 (9.1)		
0.5 kHz AR	Absent	14 (42.4)	6 (18.2)	4.767†	0.029
	Present	13 (39.4)	0 (0.0)		
1 kHz AR	Absent	15 (45.5)	6 (18.2)	4.190†	0.041
	Present	12 (36.4)	0 (0.0)		
2 kHz AR	Absent	15 (45.5)	6 (18.2)	4.190†	0.041
	Present	12 (36.4)	0 (0.0)		
4 kHz AR	Absent	17 (51.5)	6 (18.2)	3.188†	0.074
	Present	10 (30.3)	0 (0.0)		

*: t value, Independent Samples t-test, †: X² value, Pearson chi-square test, p<0.05, AR: Acoustic reflex

Table 3: Relation between the presence of sequel, grade and AR at 1st week

Variable		Sequel (-)	Sequel (+)	X ²	p
		N (%)	N (%)		
Grade	1	-	-	15.186	0.004
	2	11 (33.3)	1 (3.0)		
	3	13 (39.4)	2 (6.1)		
	4	3 (9.1)	0 (0.0)		
	5	0 (0.0)	2 (6.1)		
	6	0 (0.0)	1 (3.0)		
0.5 kHz AR	Absent	6 (18.2)	6 (18.2)	12.833	<0.001
	Present	21 (63.6)	0 (0.0)		
1 kHz AR	Absent	6 (18.2)	5 (15.2)	8.250	0.004
	Present	21 (63.6)	1 (3.0)		
2 kHz AR	Absent	8 (24.2)	5 (15.2)	5.930	0.015
	Present	19 (57.6)	1 (3.0)		
4 kHz AR	Absent	12 (36.4)	6 (18.2)	6.111	0.013
	Present	15 (45.5)	0 (0.0)		

X² value, Pearson chi-square test, p<0.05, AR: Acoustic reflex

Table 4: Relation between the presence of sequel, grade and AR at 2nd month

Variable		Sequel (-)	Sequel (+)	X ²	p
		N (%)	N (%)		
Grade	1	25 (75.8)	1 (3.0)	19.814	<0.001
	2	2 (6.1)	2 (6.1)		
	3	0 (0.0)	3 (9.1)		
	4	-	-		
	5	-	-		
	6	-	-		
0.5 kHz AR	Absent	0 (0.0)	4 (12.1)	20.483	<0.001
	Present	27 (81.8)	2 (6.1)		
1 kHz AR	Absent	0 (0.0)	4 (12.1)	20.483	<0.001
	Present	27 (81.8)	2 (6.1)		
2 kHz AR	Absent	0 (0.0)	4 (12.1)	20.483	<0.001
	Present	27 (81.8)	2 (6.1)		
4 kHz AR	Absent	0 (0.0)	5 (15.2)	26.518	<0.001
	Present	27 (81.8)	1 (3.0)		

X² value, Pearson chi-square test, p<0.05, AR: Acoustic reflex

Table 5: Relation between the presence of sequel, grade and AR at 3rd month

Variable		Sequel (-)	Sequel (+)	X ²	p
		N (%)	N (%)		
Grade	1	27 (81.8)	0 (0.0)	33.000	<0.001
	2	0 (0.0)	5 (15.2)		
	3	0 (0.0)	1 (3.0)		
	4	-	-		
	5	-	-		
	6	-	-		
0.5 kHz AR	Absent	0 (0.0)	4 (12.1)	20.483	<0.001
	Present	27 (81.8)	2 (6.1)		
1 kHz AR	Absent	0 (0.0)	4 (12.1)	20.483	<0.001
	Present	27 (81.8)	2 (6.1)		
2 kHz AR	Absent	0 (0.0)	4 (12.1)	20.483	<0.001
	Present	27 (81.8)	2 (6.1)		
4 kHz AR	Absent	0 (0.0)	5 (15.2)	26.518	<0.001
	Present	27 (81.8)	1 (3.0)		

X² value, Pearson chi-square test, p<0.05, AR: Acoustic reflex

Negative correlations were detected between sequel and 0.5 kHz AR ($r=-0.632$, $p<0.001$), 1 kHz AR ($r=-0.500$, $p=0.003$), 2 kHz AR ($r=-0.424$, $p=0.014$) and 4 kHz AR ($r=-0.430$, $p=0.012$) responses. The AR at all frequencies were negatively correlated with sequel at 2nd, 3rd, 4th weeks and 2nd and 3th months ($p<0.001$).

At the end of the *ROC-Curve* analysis, it was thought that the following parameters could predict the possibility of sequel at the end of long-term follow-up: the age >51 (AUC=0.765, $p=0.045$, sensitivity=83%, specificity=70%), the grade value measured at baseline >3 (AUC=0.880, $p=0.004$, sensitivity=100%, specificity=75%), the absence of 0.5 kHz AR at the 3rd month (AUC=0.167, $p=0.012$, sensitivity=77%, specificity=100%), the absence of 1 kHz AR at the 3rd month (AUC=0.167, $p=0.012$, sensitivity=77%,

specificity=100%), the absence of 2 kHz AR at the 3rd month (AUC=0.167, $p=0.012$, sensitivity=77%, specificity=100%) and the absence of 4 kHz AR at the 3rd month (AUC=0.083, $p=0.002$, sensitivity=83%, specificity=100%).

At the end of the *Logistic Regression* analysis which was applied to test which of these parameters could best predict sequelae in patients in long-term follow-up, only the initial grade was found to be the parameter that could best predict the risk of sequelae (B=1.335, Wald=6.988, $p=0.008$). In addition, considering the odds ratio values obtained at the end of this analysis, it was assumed that the risk of sequelae would increase more than 3 times as the initial grade value increased (Odds ratio=3.802, 95% Confidence Interval 1.412-10.234) (Table 6).

Table 6: Results of *ROC-Curve* analysis and *logistic regression* test for sequel and prognosis ($p<0.05$)

<i>ROC-Curve analysis for sequel</i>							
Variable	AUC	p	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	95% CI	
						Lower	Upper
Age	0.765	0.045	>51	83%	70%	0.567	0.964
Initial Grade	0.880	0.004	>3	100%	77%	0.755	1.000
3 th month Grade	1.000	0.000	>0	100%	100%	1.000	1.000
3 th month 0.5 kHz AR	0.167	0.012	<1	77%	100%	0.000	0.403
3 th month 1 kHz AR	0.167	0.012	<1	77%	100%	0.000	0.403
3 th month 2 kHz AR	0.167	0.012	<1	77%	100%	0.000	0.403
3 th month 4 kHz AR	0.083	0.002	<1	83%	100%	0.000	0.262

<i>Logistic regression analysis for sequel</i>							
Variable	B	Wald	df	p	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Initial Grade	1.335	6.988	1	0.008	3.802	1.412	10.234

DISCUSSION

Peripheral facial palsy is the most common cranial nerve palsy and the most common reason is idiopathic, so called Bell's palsy (4). The recovery rate of Bell's palsy without complication and sequel is about 85-94% with early steroid therapy (5,6). Compatible with the literature, the rate of recovery without sequel in our patients is 81.8%.

The differential diagnosis of middle ear disease is important in the management of peripheral facial palsy. Impedance meter indicates middle ear compliance and pressure and a normal impedancemetric examination almost excludes the middle ear disease. AR test is an important objective test that is measured with a clinical impedance meter as a part of routine audiologic evaluation. It is a non-invasive, easy to do and reliable test that shows the function of the nerve in compatible with the clinical scores in almost all frequencies (0.5, 1, 2 and 4 kHz). It indicates the function of stapedial muscle that is innervated by the facial nerve. The AR thresholds can be determined for ipsilateral and contralateral stimulation for both ears. The ipsilateral AR threshold is lower than the contralateral stimulation

by 2-14 db (2). As mentioned by Kopala et al, ipsilateral AR threshold can be stimulated easily at a lower intensity of stimulus when compared with contralateral stimulation. Hence, only ipsilateral stimulation is performed in the present study (2).

The clinical scoring of Bell's palsy, House-Brackmann scoring, is a subjective grading system and AR test is a complementary objective test in facial palsy. The AR response is present in about 40% of the patients with facial palsy (7). In these patients, the lesion is minimal and recovered early. In the patients where the reflex is absent, recovery occurs late and the time necessary for reflex reappearance is shown to be correlated with the severity of the lesion (7). In some patients, the AR is present only for certain frequencies (2). The AR thresholds at 0.5 and 1 kHz are found to be correlated with facial palsy scores (3). Portman indicated that an absent AR is a poor prognostic factor especially in patients Ramsey-Hunt syndrome. He also noted that present AR alone does not determine the prognosis (8). In the present study, significant relation is observed between the presence of sequel and initial high grade and absence of AR at 0.5, 1, 2 kHz at time of diagnosis.

After the 1st week, a significant relation is also detected at 4 kHz frequency. Generally, no AR is detected in initially high grade patients (grade>3) especially at 0.5, 1, 2 kHz, hence both of these results are the signs of moderate to severe nerve damage.

The presence of AR is also a prognostic factor for recovery time. Ide et al. studied the relation between AR and recovery time of facial palsy and they observed a tendency towards complete recovery from paralysis within 3 months when AR occurred within two weeks from the onset of the paralysis (3). Treatment, grade, electromyography (EMG) evaluation are presented as the prognostic factors estimating the recovery time from Bell's palsy (8). The AR test is also proposed to be of prognostic value (9). Together with a present AR, absence of spontaneous muscle activity on needle EMG are presented as the best indicators of a good prognosis (8). The present study revealed the relation between the sequel and initial high grade, the absence of AR at 0.5, 1, 2 kHz at time of diagnosis in addition with high age. Statistics does not support the same relation at 4 kHz frequency at time of diagnosis. After the 1st week, the response at all frequencies are correlated with the presence of sequel. However, statistic reveals that only the initial grade can best predict the risk of sequel, in addition, the risk of sequel increases more than 3 times as the initial grade value increase.

The major drawback of our study was the inclusion of limited number of patients, as most of the patients were lost their follow-up or couldn't get the standard systemic therapy. Additionally, we only searched the correlation between AR test and sequel but did not present the EMG findings of the patients with sequel.

In the present study, the AR tests of 33 patients with Bell's palsy were compared with their facial function scores. The stimulus frequencies were 0.5, 1, 2 and 4 kHz for ipsilateral stimulus. The AR test at 0.5, 1, 2 kHz for ipsilateral stimulus at the time of diagnosis seemed to be useful for evaluating the sequel and prognosis of facial paralysis.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: EC, YT; Analysis/Interpretation: EC, YT; Data Collection: EC, YT; Writer: EC, YT; Critical Review: EC, YT; Approver: EC, YT

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Kırıkkale University Clinical Research Ethics Committee (Date: 15.4.2021, Number:2021.04-06) and supported by the University of Kırıkkale Scientific Research Project Committee (no: 2021/073).

REFERENCES

1. Brown JS. Bell's palsy, a 5 year review of 174 consecutive cases an attempted double blind study. *Laryngoscope*. 1982;92(12):1369-1373.
2. Kopala W, Kukwa A. Evaluation of the acoustic (stapedius) reflex test in children and adolescents with peripheral facial nerve palsy. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngology*. 2016;89:102-106.
3. Ide M, Morimitsu T, Ushisako Y, Makino K, Fukiyama M, Hayashi A. The significance of stapedial reflex test in facial nerve paralysis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;446:57-63.
4. Geißler K, Urban E, Volk GF, Klingner CM, Witte OW, Guntinas-Lichius O. Non-idiopathic peripheral facial palsy: Prognostic factors for outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(9):3227-3235.
5. Swan IR, Donnan PT, Morrison JM et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1598-1607.
6. Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):993-1000.
7. Ralli G, Magliulo G, Gagliardi M. Bell's palsy and stapedial reflex. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1986;11(4):261-265.
8. Volk GF, Klingner C, Finkensieper M, Witte OW, Guntinas-Lichius O. Prognostication of recovery time after acute peripheral facial palsy: A prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(6):e003007.
9. Rosen G, Sellars SL. The stapedius reflex in idiopathic facial palsy. *J Laryngol Otol*. 1980;94(9):1017-1020.

YAŞLI BİREYLERDE MALNÜTRİSYONUN SAPTANMASI, BESLENME DURUMU VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN SARKOPENİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Detection of Malnutrition in Elderly Individuals, Evaluation of the Relationship Between
Nutritional Status and Some Biochemical Parameters and Sarcopenia*

Beyza Nur CİVAN¹  Emine Merve EKİCİ² 

¹ Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışma huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireylerde malnütrisyon ve sarkopeni durumunun belirlenmesi, besin ögesi alımı ve bazı biyokimyasal parametrelerin sarkopeni varlığıyla ilişkisinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 32 erkek ve 38 kadın olmak üzere toplam 70 birey dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerle yapılan anket formunda bireylerin genel özellikleri, genel sağlık durumları, beslenme alışkanlıkları ve 24 saatlik besin tüketimleri sorgulanmıştır. Bireylerin Tanita RD-545 biyoelektrik impedans analiz cihazı ile vücut kompozisyonu belirlenmiş, antropometrik ölçümleri alınmış ve el dinamometresi ile el kavrama gücü ölçülmüştür. Bireylerin hasta dosyalarından biyokimyasal parametreler bilgi formu oluşturulmuştur. Bireylerde beslenme durumunu belirlemek için Mini Nütrisyonel Değerlendirme Testi ve sarkopeni durumunu belirlemek için Basit Sarkopeni Sorgulama Formu kullanılmıştır.

Bulgular: Kadınların %15.6'sında, erkeklerin %26.3'ünde malnütrisyon riski tespit edilmiştir. Sarkopeni sıklığı ise kadınlarda %21.9, erkeklerde %21.1 olarak bulunmuştur. Sarkopenisi olan bireylerde, malnütrisyon görülme sıklığı ve malnütrisyon riski sarkopenisi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sarkopeni durumuna göre besin ögesi alımları incelendiğinde sarkopenisi olan kadınlarda günlük protein, B₁ vitamini ve fosfor alımının sarkopenisi olmayan kadınlardan daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Malnütrisyon riski altında olan yaşlı bireylerde sarkopeni görülme sıklığı daha yüksektir. Bu kişilere düzenli aralıklarla beslenme tarama testlerinin uygulanması, risk altındaki bireylerin beslenmelerinin yakından takip edilmesi malnütrisyonun erken tespiti ve sarkopeni gelişiminin önlenmesi adına faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, sarkopeni, beslenme durumu

ABSTRACT

Objective: This study was planned to determine the status of malnutrition and sarcopenia in individuals aged 65 years and older living in a nursing home and to examine the relationship between nutrient intake and some biochemical parameters with the presence of sarcopenia.

Material and Methods: A total of 70 individuals, 32 men and 38 women, were included in the study. In the questionnaire form, general characteristics, general health status, dietary habits and 24-hour food consumption record were questioned. Body composition was determined by Tanita RD-545 bioelectrical impedance analysis device, anthropometric measurements were taken and hand grip strength was measured by hand dynamometer. Biochemical parameters information form was obtained from the patient files of the individuals. The Mini Nutritional Assessment Test was used to determine the nutritional status of the individuals and the A Simple Questionnaire To Rapidly Diagnose Sarcopenia Test was used to determine the sarcopenia status.

Results: Malnutrition risk was detected in 15.6% of women and 26.3% of men. The prevalence of sarcopenia was 21.9% in women and 21.1% in men. The prevalence of malnutrition and the risk of malnutrition were found to be higher in individuals with sarcopenia compared to those without sarcopenia ($p<0.05$). When nutrient intakes were analyzed according to sarcopenia status, it was found that daily protein, vitamin B₁ and phosphorus intake was lower in women with sarcopenia than in women without sarcopenia ($p<0.05$).

Conclusion: The incidence of sarcopenia is higher in elderly individuals at risk of malnutrition. Conducting nutrition screening tests at regular intervals and closely monitoring the nutrition of individuals at risk will be beneficial for the early detection of malnutrition and prevention of sarcopenia.

Keywords: Malnutrition, sarcopenia, nutritional status



Yazışma Adresi / Correspondence:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905534805067

Geliş Tarihi / Received: 13.10.2023

Dr. Emine Merve EKİCİ

E-posta / E-mail: mrvckici06@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 10.03.2024

GİRİŞ

Yaşlanma, vücudun işlevsel ve yapısal olmak üzere birçok fonksiyonunun etkilendiği, yaşam boyu devam eden geri dönüşü olmayan bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlılık ise bu sürecin son evresidir. 65 yaş ve üzeri bireyler, ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfus olarak kabul edilmektedir (1). Yaşlı nüfusun dünyada 2019 yılında 703 milyonu geçtiği açıklanırken, 2050 yılında bu sayının 1.5 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının Türkiye’de 2025 yılında %11, 2030 yılında %12.9, 2040 yılında %16.3, 2080 yılında ise %25.6 olacağı tahmin edilmektedir (2).

Dünyada yaşlı nüfus her yıl yaklaşık olarak %5 artmakta olup, buna bağlı olarak artan kronik hastalık prevalansları yaşlı bireylerin hayat kalitesini düşürmektedir. Malnütrisyon, sarkopeni, hareketsiz yaşam ve kronik hastalıklar gibi durumların daha genç yaşlarda görülme ihtimali olmakla beraber 65 yaş ve üzeri bireylerde daha sık rastlanılmaktadır (3). Malnütrisyon, vücut kompozisyonunun değişmesine yol açan, fiziksel ve zihinsel fonksiyonların bozulmasına neden olan, besinlerin yetersiz alımından kaynaklanan bir durum olarak tanımlanmıştır (4). Yaşlı bireylerde malnütrisyon prevalansı %50’ye kadar ulaşabilmekte ve bu oran yaşının hayat şartlarına, değerlendirilme ve tarama yöntemine göre farklılık gösterebilmektedir (5). Malnütrisyonun değerlendirilme ve taramasında çeşitli yöntem ve formlar kullanılmaktadır. Yaşlılarda geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış en yaygın olarak kullanılan test Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA) testidir (6).

Sarkopeni ilk olarak 2010 yılında Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından geriatrik bir sendrom ve ayrıca Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından beslenme ile ilgili bir durum olarak kabul edilmiştir (4,7). Sarkopeni, Yunanca sarx (et/kas) ve penia (kayıp) kelimelerinden oluşmakta olup, kademeli olarak iskelet kas kütlesi ve kas fonksiyonu kaybının görüldüğü durum olarak tanımlanmaktadır (8). Yaşlı bireylerde önde gelen sağlık sorunlarından biri olmakla birlikte sakatlık ve düşme riskini, düşmeye bağlı yaralanmaları, hastaneye yatış oranlarını, bağımsızlığın kısıtlanmasına ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (9). Sarkopenide erken tanı, düşmelerin azalması, kırık oluşumunun önlenmesi ve kas fonksiyonunun korunması için önemlidir.

Yaşlı bireylerde iştah azalması ve yetersiz besin tüketimi gibi durumlardan kaynaklı gelişebilecek sağlık sorunlarını önlemek için yaşlılık döneminde yeterli ve dengeli beslenmeye dikkat edilmesi gerekmektedir (4). Yetersiz beslenme, azalmış fiziksel aktivite ile birlikte endokrin hastalıklar ve sarkopeni ile ilişkilidir.

Yaşlılarda sarkopeni veya kas kütlesinde ve gücündeki eş zamanlı azalma sık karşılaşılan bir durumdur. Kas kütlesinin ve işlevselliğin korunmasında ise; beslenme durumu, diyetle yeterli protein alımı, yeterli kalsiyum alımı, D vitamini gibi besin ögesi eksikliklerinin önlenmesi ve diyetin asit alkali dengesi önem taşımaktadır (10). Sarkopeni ve malnütrisyon yaşlı bireylerde sık karşılaşılan sağlık problemlerindedir ve fizyolojik mekanizmaları benzerdir. Bireyin mental-fiziksel fonksiyonlarının ve hayat kalitesinin azalması kaynaklı hastaneye yatış, mortalite ve morbiditede artış ile sağlık sistemi ve sağlık harcamaları etkilenmektedir. Bu olumsuz sonuçlar özellikle huzurevi ve bakım merkezlerinde kalan ve hastanede yatan yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir (11,12).

Bu çalışmada huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri bireylerde malnütrisyon ve sarkopeni durumlarının belirlenmesi, diyetle günlük protein alımlarının ve bazı biyokimyasal parametrelerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2023 tarihinde Yozgat Alparslan Türkeş Huzurevi Müdürlüğünde bakım altında bulunan, iletişime açık ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireyler ile yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini Yozgat Alparslan Türkeş Huzurevi Müdürlüğünde bulunan 65 yaş ve üzeri 70 (32 erkek, 38 kadın) birey oluşturmuştur. Çalışma kesitsel türde olup çalışmaya katılan bireylerle yapılan anket formunda bireylerin genel özellikleri (medeni durum, eğitim durumu, yaşam alışkanlıkları vb.), genel sağlık durumları, beslenme alışkanlıkları ve 24 saatlik besin tüketim kaydı sorgulanmıştır. Bireylerin biyoelektrik impedans analizi (BİA) cihazı ile vücut kompozisyonu belirlenmiş, antropometrik ölçümleri alınmış ve el dinamometresi ile el kavrama gücü ölçülmüştür. Bireylerin hasta dosyalarından son üç ay içerisinde alınan 8 saat açlık kan örneklerine ait sonuçlar kullanılarak biyokimyasal parametreler bilgi formu oluşturulmuştur. Bireylerde beslenme durumunu belirlemek için Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA) testi ve sarkopeni durumunu belirlemek için Basit Sarkopeni Sorgulama Formu (SARC-F) kullanılmıştır. Çalışmaya 65 yaşından küçük, duyma, anlama veya konuşma problemine sahip olan, kognitif bozukluk tanısı alan, yatağa bağımlı olan, bulaşıcı hastalığa sahip olan, fiziksel engele sahip olan, BİA ölçüm kriterlerine sahip olmayan, aktif malignite veya malignite öyküsü olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler dâhil edilmemiştir. Çalışma için Ankara Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (17.01.2023-11 sayılı karar) etik onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan her bireye gönüllü onam formu imzalatılmış ve çalışma Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak yürütülmüştür.

Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu (cm), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve el kavrama gücü (kg) ölçümleri araştırmacı tarafından yapılmıştır. Bireylerin vücut ağırlığı (kg), ölçümleri BİA cihazı (Tanita RD-545, Tanita Health Co., Ltd, Japan) ile yapılmıştır. Ölçüm sırasında bireylerin ince kıyafetli olması sağlanmıştır. Bireylerin üzerinde metal takı/eşya bulunmamasına dikkat edilmiştir. Boy uzunluğu ve çevre ölçümleri duvara sabitlenmiş boy ölçer ve esnemeyen ancak bükülebilen mezura kullanılarak tekniğine uygun şekilde ölçülmüştür (13). Bu bilgiler ile çalışmaya katılan bireylerin beden kütle indeksi (BKİ), bel/boy oranı ve bel/kalça oranı hesaplanmıştır. BKİ değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yetişkinler için BKİ sınıflandırılması kullanılmıştır (11). Bel çevresinin kadınlarda ≥ 80 - < 88 cm olması risk, ≥ 88 cm olması yüksek risk; erkeklerde bel çevresinin ≥ 94 - < 102 cm olması risk, ≥ 102 cm olması yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (12). Bel/kalça oranı erkeklerde ≥ 0.90 cm kadınlarda ≥ 0.85 cm üzerinde olması riskli olarak değerlendirilmiştir (14). Ashwell sınıflaması esas alınarak bel/boy oranı < 0.5 olan katılımcılar sağlık riski yok, ≥ 0.5 ve < 0.6 arasında olanlar sağlık riski var, ≥ 0.6 olanlar ise yüksek sağlık riski var şeklinde gruplandırılmıştır (15).

El kavrama gücünün saptanması için TAKEİ marka TKK 5401 model dinamometre ile ölçüm yapılmış ve kaydedilen değerler EWGSOP tarafından 2019 yılında yayınlanan rapordaki el kavrama gücü referans verilerine göre değerlendirilmiştir (16). Antropometrik ölçüm değerlendirmeleri cinsiyete göre farklılık gösterdiğinden bulgular kısmına cinsiyete yönelik ayrımlar eklenmiştir.

Biyokimyasal Parametreler

Bireylerin bakım altında buldukları huzurevinde, kurum hemşiresi tarafından bireylerden rutin çalışmadan bağımsız olarak kan alınmakta ve biyokimya sonuçları hasta dosyalarında bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan biyokimyasal veriler (LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, kreatinin, demir bağlama kapasitesi, trigliserit, ALT, AST, glukoz, üre, demir, %HbA1c, serbest T3, serbest T4, TSH, B₁₂) tetkikleri, son üç ayı yansıtır şekilde hasta dosyasından alınmış ve tüm verilerde açlık kan değerleri kullanılmıştır.

Besin Alımı

Yaşlı bireylerin beslenme durumunu değerlendirmek için "24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı" bireylere araştırmacı tarafından yüz yüze sorularak alınmıştır. Besin tüketimlerini en doğru şekilde belirleyebilmek için çalışmaya katılan huzurevi sakinlerinin öğün saatlerinde besin tüketimleri araştırmacı tarafından gözlenmiş ve tüketim bilgileri için bakım personellerinden de yardım alınmıştır. Bireylerin bir

günlük besin tüketim kaydı Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) programı kullanılarak analiz edilmiş ve günlük aldıkları enerji, makro ve mikro besin öğeleri hesaplanmıştır. Enerji ve besin ögesi alım değerlendirmeleri cinsiyete göre farklılık gösterdiğinden bulgular kısmına cinsiyete yönelik ayrımlar eklenmiştir.

Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA) Testi

Geriatrik bireylerde kullanılması Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından önerilen ve malnütrisyonun tespit edilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olan MNA testi, 1994 yılında New Mexico Tıp Fakültesi, Toulouse Üniversitesi ve İsviçre Nestle Araştırma Merkezi ortaklığında yaşlılarda uygulanmak üzere geliştirilmiştir (17). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sarıkaya tarafından yapılmıştır (18).

MNA yaşlı bireylerde hem malnütrisyonun hem de malnütrisyon riskinin saptanmasında geçerli bir ölçüm aracı olarak kullanılmaktadır. Dört bölümden oluşan MNA, 18 soru içermektedir. Değerlendirme parametreleri; geriatrik bireylerin sağlıklı olma düzeyleri, besin tüketimine ilişkin bazı veriler (ara öğün yapma vb. durumlar), antropometrik ölçümlerden elde edilen veriler (BKİ, üst kol-alt baldır çevresi) ve subjektif durum değerlendirmesidir. Mini Nütrisyonel değerlendirmesinde > 24 puan normal beslenme, 17-24 puan malnütrisyon riski durumu, < 17 puan ise malnütrisyon olarak kabul edilmiştir (18).

Basit Sarkopeni Sorgulama Formu (SARC-F)

Yaşlıların sarkopeni durumunu değerlendirmek için kullanılan SARC-F, 2013'te Malmstrom ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (19). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması ise Kuşoğlu tarafından yapılmıştır (20). SARC-F çalışmaya katılan bireylere sorulacak toplam 5 soruyu içermektedir. Bu sorular ile bireylerin kuvvet, yürüme, oturup kalkma, merdiven çıkma ve düşme durumu değerlendirilmiştir. Her soru sıfırdan ikiye kadar puanlanmaktadır. Test sonucu 4 puan ve üzeri olan bireyler sarkopeni açısından yüksek riskli olarak belirlenmiştir (19).

Çalışmada sarkopeni tanısını doğrulamak için SARC-F sonucuna göre sarkopeni riski olan bireylerin kas gücü TAKEİ marka TKK 5401 model dinamometre ile test edilmiştir. EWGSOP tanımlamasına göre kas gücünün erkeklerde < 27 kg, kadınlarda < 16 kg olması düşük kas gücü olarak sınıflandırılmış ve çalışmada bu bireyler sarkopenik olarak değerlendirilmiştir (16).

İstatistik

Çalışmada kategorik (nitel) verilerin gösterilmesinde sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımı, çarpıklığı ve basıklığı incelenerek normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun değişkenler için aritmetik ortalama (\bar{x}) \pm standart sapma (SS) kullanılmışken; normal dağılıma uygun olmayan

değişkenler için ise ortanca (medyan), alt ve üst değerler kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen sayısal (nicel) değişkenler için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren değişkenler içinse Student t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher's exact testten uygun olanı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler %95 güven düzeyinde ve alfa (α)=0.05 hata payı ile karşılaştırılmıştır. Yapılan araştırma sonucu elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for The Social Sciences) 26.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ değeri ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya Yozgat Alparslan Türkeş Huzurevi Müdürlüğünde kalan, 65 yaş ve üzeri 70 birey katılmıştır. Bireylere ait genel özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 73.9 ± 8.17 (kadın: 73.9 ± 9.6 yıl, erkek:

73.9 ± 6.9) yıl olup %54.3'ü erkektir. Bireylerin %47.1'i, okur-yazar değil, %28.6'sı ise ilkökul mezunudur. Katılımcıların %92.9'unun doktor tarafından tanısı konulmuş bir hastalığı vardır. Kadınlar arasında hipertansiyon yaygın görülürken (%35.6), erkeklerde kalp damar hastalıklarının yaygın (%33.8) olduğu görülmüştür.

Bireylerin huzurevinde ortalama kalış süreleri 3.1 ± 1.87 yıldır ve genel sağlık durumları değerlendirildiğinde %38.6'sı kendini enerjik hissettiğini, %35.7'si normal hissettiğini, %25.7'si ise yorgun hissettiğini ifade etmiştir. Bireylerin %70'i fiziksel olarak bağımsız hareket edebiliyorken, %30'u destek alarak hareket etmektedir. Bireylerin %90'ı sigara kullanmazken, çalışma grubunda alkol tüketen kimse yoktur. Bireylerin %98.6'sı düzenli olarak egzersiz yaptığını beyan ederken %84.3'ü düzenli yürüyüş yaptığını ifade etmiştir. Bireylerin %92.9'unun ana öğün atlamadığı görülmüş, %72.9'unun bir ara öğün, %25.7'sinin ise iki ara öğün yaptığı belirlenmiştir.

Tablo 1: Bireylerin genel özelliklerinin dağılımı.

Genel Özellikler		Kadın (n=32) n (%)	Erkek (n=38) n (%)	Toplam (n=70) n (%)	p
Medeni durum	Bekâr	32 (100.0)	38 (100)	70 (100)	-
	Okuryazar değil	15 (46.9)	18 (47.4)	33 (47.1)	
Eğitim durumu	Okuryazar	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (4.3)	
	İlkokul	9 (28.0)	11 (28.9)	20 (28.6)	0.452 ^b
	Ortaokul	2 (6.3)	4 (10.5)	6 (8.6)	
	Lise	3 (9.4)	5 (13.2)	8 (11.4)	
Tanısı konmuş hastalık durumu	Var	30 (93.8)	35 (92.1)	65 (92.9)	0.582 ^a
	Yok	2 (6.2)	3 (7.9)	5 (7.1)	
Fiziksel fonksiyon durumu	Destekli hareket ediyor	9 (28.1)	12 (31.6)	21 (30.0)	0.753 ^b
	Bağımsız	23 (71.9)	26 (68.4)	49 (70.0)	
Sigara tüketimi	Evet	4 (12.5)	3 (7.9)	7 (10.0)	
	Hayır	25 (78.1)	22 (57.9)	47 (67.1)	0.047 ^{b*}
	Bıraktım	3 (9.4)	13 (34.2)	16 (22.9)	
Düzenli egzersiz yapma durumu	Evet	32 (100.0)	36 (97.3)	68 (98.6)	0.536 ^a
	Hayır	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.4)	
Yürüyüş yapma durumu	Evet	28 (87.5)	31 (81.6)	59 (84.3)	0.533 ^b
	Hayır	4 (12.5)	7 (18.4)	11 (15.7)	
Ana öğün atlama durumu	Evet	3 (9.4)	2 (5.3)	5 (7.1)	0.654 ^a
	Hayır	29 (90.6)	36 (94.7)	65 (92.9)	
Ara öğün sayısı	1 öğün	24 (75.0)	27 (71.1)	51 (72.9)	
	2 öğün	8 (25.0)	10 (26.3)	18 (25.7)	0.641 ^b
	3 öğün	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.4)	

a. Fisher exact ki-kare testi, b. Pearson ki-kare, $p < 0.05^*$

Çalışmada bireylerin antropometrik ölçümlerine göre metabolik risk faktörleri olan BKİ, bel çevresi, bel/boy oranı değerlendirilmiştir. BKİ'ye göre değerlendirme yapıldığında bireylerin %38.6'sı hafif şişman %32.8'i obez, %27.1'i normal ağırlığa sahiptir. Bel çevresi risk

durumuna göre bireylerin %32.9'u, bel/boy oranına göre ise %39.1'i yüksek risk grubuna dâhildir. Bireylerin %46.4'ü yetersiz el kavrama gücüne sahiptir. Antropometrik ölçümlere dair veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Bireyleri antropometrik ölçümlerine göre metabolik risk durumlarının dağılımı

Antropometrik Ölçümler		Kadın (n=32) n (%)	Erkek (n=38) n (%)	Toplam (n=70) n (%)	p
BKİ (kg/m ²)	<18.5 (zayıf)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.4)	0.080 ^a
	18.5-24.9(normal)	8 (25.0)	11 (28.9)	19 (27.1)	
	25.0-29.9 (hafif şişman)	10 (31.3)	17 (44.8)	27 (38.7)	
	30.0-34.9 (1. derece obez)	8 (25.0)	9 (23.7)	17 (24.3)	
	35.0-39.9 (2. derece obez)	5 (15.6)	0 (0.0)	5 (7.1)	
	≥40 (3. derece obez)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	
Bel çevresi	Normal	15 (46.9)	13 (34.2)	28 (40.0)	0.322 ^b
	Riskli	6 (18.7)	13 (34.2)	19 (27.1)	
	Yüksek Riskli	11 (34.4)	12 (31.6)	23 (32.9)	
Bel/Boy oranı	Normal	3 (9.4)	5 (13.5)	8 (11.6)	0.227 ^b
	Riskli	13 (40.6)	21 (56.8)	34 (49.3)	
	Yüksek Riskli	16 (50.0)	11 (29.7)	27 (39.1)	
El kavrama gücü	Yetersiz	11 (34.4)	21 (56.8)	32 (46.4)	0.063 ^b
	Yeterli	21 (65.6)	16 (43.2)	37 (53.6)	
		$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	
BKİ (kg/m ²)		29.1±5.8	26.7±4.1	27.8±5.0	0.044 ^c
Bel çevresi (cm)		97.2±16.7	97.1±11.1	97.2±13.8	0.978 ^c
Bel/boy oranı		0.6 (0.4-0.9)	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-0.9)	0.206 ^d
El kavrama gücü (kg)		18.4 (10.7-28.4)	25.4 (17.4-41.3)	21.4 (10.7-41.3)	<0.001 ^d

BKİ: Beden kütle indeksi, a. Fisher exact ki-kare testi, b. Pearson ki-kare, c. Student t testi, d. Mann Whitney U testi, p<0.05*

MNA testi'ne göre bireylerin %21.4'ü malnütrisyon riskine sahipken, %77.1'i normal nütrisyonel duruma sahiptir ve cinsiyete göre MNA test sonucu kategorileri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05). SARC-F testi puan sonuçları ve el kavrama

gücüne göre kadınların %21.9'unda erkeklerin ise %21.1'inde sarkopeni tespit edilmiştir. Bireylerin MNA, SARC-F puanları ve el kavrama gücüne göre değerlendirmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Bireylerin MNA, SARC-F puanları ve el kavrama gücüne göre değerlendirilmesi.

Değişkenler		Kadın (n=32) n (%)	Erkek (n=38) n (%)	Toplam (n=70) n (%)	p
MNA testine göre	Malnütrisyonlu	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0.326 ^a
	Malnütrisyon Risk Altında	5 (15.6)	10 (26.3)	15 (21.5)	
	Normal Nutrisyonel Durum	26 (81.3)	28 (73.7)	54 (77.1)	
	Toplam Puan	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	
	25.2 (13.5-29.0)	26.5 (19.5-30.0)	26.0 (13.5-30.0)		
SARC-F Testi ve el kavrama gücüne göre		Kadın (n=32) n (%)	Erkek (n=38) n (%)	Toplam (n=70) n (%)	
	Sarkopeni Var	7 (21.9)	8 (21.1)	15 (21.4)	0.933 ^a
	Sarkopeni Yok	25 (78.1)	30 (78.9)	55 (78.6)	
	Toplam Puan	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	Ortanca (Alt-Üst)	0.986 ^b
	2.0 (0-5)	2.0 (0-5)	2.0 (0-5)		

^aPearson ki-kare testi uygulanmıştır. ^b Mann Whitney U Testi, MNA: Mini Nütrisyonel Değerlendirme Testi, SARC-F: Basit Sarkopeni Sorgulama Formu

Bireylerin MNA Testi sonucuna göre antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması yapılmış, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/boy oranı MNA testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark

göstermiştir (p<0.05). Normal nütrisyonel durumda olan bireylerin bazı antropometrik ölçüm değerleri malnütrisyon riski altında olan bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: Bireylerin MNA Testi sonucuna göre antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	Normal nütrisyonel durum (n=54)		p
	Malnütrisyon risk altında (n=15)		
	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	
Boy uzunluğu (cm)	166.3±9.9	164.0±9.7	0.445 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	69.6±15.2	77.3±12.8	0.053 ^a
BKİ (kg/m ²)	25.0±4.3	28.8±4.9	0.008 ^{*a}
Bel çevresi (cm)	90.1±14.1	99.5±13.1	0.017 ^{*a}
Kalça çevresi (cm)	99.3±10.6	107.9±8.6	0.002 ^{*a}
Bel/Kalça oranı	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.339 ^b
Bel/Boy oranı	0.5 (0.5-0.7)	0.5 (0.4-0.9)	0.010 ^{*b}
El kavrama gücü (kg)	21.4 (12.3-35.3)	22.2 (10.7-41.3)	0.496 ^b

$\bar{x} \pm S.S$: Aritmetik ortalama± Standart Sapma, ^a: Student t testi, ^b: Mann Whitney U testi *p<0.05 olarak değerlendirilmiştir

Tablo 5: Bireylerde sarkopeni durumuna göre malnütrisyon riskinin değerlendirilmesi

Malnütrisyon durumu	Sarkopeni var	Sarkopeni yok	Toplam	p
	(n=14) n (%)	(n=55) n (%)	(n=69) n (%)	
Normal	3 (21.4)	51 (92.7)	54 (78.3)	<0.001*
Risk altında	11 (78.6)	4 (7.3)	15 (21.7)	

*p<0.05; Pearson ki-kare testi uygulanmıştır

Tablo 6: Bireylerin sarkopeni durumuna göre günlük enerji ve besin ögesi alımının karşılaştırılması

Günlük alınan enerji ve besin öğeleri	Kadın (n=32)			Erkek (n=38)		
	Sarkopeni var	Sarkopeni yok	p	Sarkopeni var	Sarkopeni yok	p
	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)		$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	$\bar{x} \pm SS/Ortanca$ (Alt-Üst)	
Enerji (kcal)	1617.2±321.9	1775.6±243.0	0.18 ^a	1793.8±113.6	1839.7±270.4	0.64 ^a
Protein(g)	63.5 (58.1-71.0)	74.0 (54.8-72.2)	0.03 ^{b*}	75.5 (64.9-86.1)	75.1 (47.2-85.7)	0.43 ^b
Protein (%)	16.5 (13.0-20.0)	17.0 (13.0-31.0)	0.93 ^b	17.0 (15-20)	16.0 (14-20)	0.26 ^b
Yağ (%)	37.1±4.8	39.3±7.2	0.49 ^a	36.0±4.6	33.5±7.4	0.38 ^a
Karbonhidrat(%)	45.5 (44.0-51.0)	41.0 (33.0-58.0)	0.18 ^b	47.0 (41.0-56.0)	50.0 (30.0-62.0)	0.17 ^b
A vitamini(µg)	634.8 (539.6-1707.3)	989.1 (569.6-3040.9)	0.08 ^b	775.8 (530.1-2165.4)	823.1 (497.1-1936.4)	0.91 ^b
E vitamini (mg)	9.1 (8.0-27.0)	13.8 (6.2-31.6)	0.07 ^b	12.7 (10.0-18.6)	12.5 (4.5-21.6)	0.44 ^b
B1 vitamini (mg)	0.6 (0.5-0.8)	0.7 (0.5-1.3)	0.04 ^b	0.9 (0.6-1.2)	0.7 (0.6-1.1)	0.29 ^b
B2 vitamini (mg)	1.3±0.1	1.4±0.4	0.84 ^a	1.4±0.4	1.3±0.2	0.47 ^a
B6 vitamini (mg)	0.9 (0.6-1.1)	1.1 (0.9-3.8)	0.06 ^b	1.3 (0.7-1.9)	1.2 (0.8-2.0)	0.77 ^b
Demir (mg)	8.5 (6.3-14.0)	10.4 (5.7-15.9)	0.12 ^b	10.6 (8.2-15.7)	9.3 (6.7-15.3)	0.17 ^b
Kalsiyum (mg)	1008.2±224.3	1032.6±238.3	0.40 ^a	1094.4±301.5	985.3±199.1	0.22 ^a
Fosfor (mg)	1038.1 (953.1-1176.2)	1159.1 (869.7-2183.0)	0.04 ^b	1215.8 (996.9-1556.7)	1311.1 (934.4-1311.1)	0.35 ^b
Çinko (mg)	9.2±1.0	10.5±2.1	0.17 ^a	10.36±1.0	9.89±1.96	0.52 ^a

$\bar{x} \pm S.S$: Aritmetik ortalama±standart sapma, ^a: Student t testi, ^b: Mann Whitney U testi *p<0.05 olarak değerlendirilmiştir

Tablo 5'te bireylerde sarkopeni varlığına göre malnütrisyon risk durumu değerlendirilmiştir. Buna göre sarkopenisi olan bireylerin %78.6'sı malnütrisyon riski altında iken sarkopenisi olmayan bireylerin %92.7'si normal beslenme durumuna sahiptir. Sarkopenisi olan bireylerde malnütrisyon riski görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

24 saatlik besin tüketim kayıtlarına göre yapılan analiz sonuçlarına göre sarkopenisi olan ve sarkopenisi olmayan erkekler arasında enerji ve besin ögesi alımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kadınlarda ise sarkopenisi olan grubun sarkopenisi olmayan gruba kıyasla diyetle protein, B1 vitamini ve fosfor alımının anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 6).

Bireylerin sarkopeni durumlarına göre biyokimyasal bulguları karşılaştırılmış ve her iki grup arasında LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, kreatinin, demir bağlama kapasitesi, trigliserit, ALT, AST, glukoz, üre, demir, %HbA1c, B12 ve hormon (serbest T3, serbest T4, TSH) değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Dünyada yaşlı nüfus oranının giderek artmasıyla birlikte, yaşa ve kronik hastalıklara bağlı olarak gelişen sarkopeni ve malnütrisyon gibi geriatrik sendromlar önem kazanmaktadır (7). Malnütrisyon ve sarkopeni birbiriyle etkileşime giren iç içe geçmiş iki durum olarak değerlendirilmektedir. Patofizyolojik açıdan bakıldığında, malnütrisyon ve sarkopeninin önemli düşük inflamatuvar durum, enerji ve protein alımının azalması, kas kütlelerinin azalması, hastalıklara karşı savunmasızlığın artması, motor becerilerin yavaşlaması, besin ögesi eksikliği gibi birçok ortak faktörü bulunmaktadır (21).

Bu çalışmada huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri yetmiş bireyde malnütrisyon ve sarkopeni durumunun belirlenmesi, günlük enerji, besin ögesi alımlarının ve bazı biyokimyasal parametrelerin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada bireylerin MNA puan ortalaması kadınlarda 25.3 ± 3.1 , erkeklerde ise 25.8 ± 2.8 olarak saptanmış ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Yapılan bir MNA geçerlilik çalışmasında MNA puanı erkeklerde 23.4 ± 5.2 , kadınlarda 22.5 ± 5.0 olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması çalışmamızın sonuçlarını desteklemiştir (18). Ayrıca çalışmaya katılan tüm bireylerin aynı kurumda yaşaması ve diyetisyen tarafından hazırlanan aylık menülerin tüketiminin benzer sonuçlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Bireylerin antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı sonuçları MNA testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak

anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Malnütrisyonu olmayan bireylerin antropometrik ölçüm değerleri malnütrisyon riski altında olan bireylerden daha yüksek çıkmıştır. Konya'da 2018 yılında yapılan bir çalışmada malnütrisyonu ve malnütrisyon riski olan erkek yaşlı bireylerin bel çevresi ve BKİ değerleri malnütrisyon görülmeyen erkek yaşlı bireylere göre daha düşük bulunmuştur (22). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında huzurevinde yaşayan yaşlılarda malnütrisyon riski bulunan ya da malnütrisyonu olan yaşlıların BKİ'leri normal nutrisyonel durumda olan yaşlılardan daha düşük bulunmuştur (23). Seksen beş yaş ve üzeri 160 huzurevi sakini ile yapılan bir çalışmaya göre, MNA testi ile belirlenen malnütrisyon olan grupta vücut ağırlığı ve BKİ değerleri, normal nutrisyonel durumu olan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (24). Meksika'da 60 yaş üzeri 245 yaşlı ile yapılan çalışmada ise, normal nutrisyonel durumu olan yaşlıların vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi değerlerinin malnütrisyon riski olan yaşlılara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (25). Yaşlılarda BKİ değerlendirilirken vücut ağırlık kaybı durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü, yetişkinler için sağlıklı vücut ağırlığı aralığını, BKİ'nin $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olması olarak tanımlarken, düşük mortalite riskini temel almıştır. Bağımsız olarak evlerinde yaşayan, 65 yaş ve üzeri bireylerde, BKİ ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen, 1990-2013 yılları arasında yapılmış, 32 prospektif kohort çalışmanın meta analizinde BKİ değeri, 23 kg/m^2 'nin altında olan yaşlıların vücut ağırlığının izlenmesinin, ağırlık kaybının erken teşhis edilmesi ve değiştirilebilir nedenlerin belirlenmesi açısından uygun olacağı bildirilmiştir (26).

Yapılan bu çalışmada sarkopeni durumuna göre besin ögesi alımları değerlendirilmiş ve kadınlarda günlük protein, B1 vitamini ve fosfor alımının sarkopenisi olanlarda sarkopenisi olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha az olduğu bulunmuştur. Ortalama yaşı yaklaşık 73 olan, toplumda yaşayan 3353 yaşlı bireyle yapılan meta-analiz çalışması, sarkopenisi olan yaşlı bireylerin, sarkopenisi olmayanlara göre önemli ölçüde daha az protein tükettiklerini göstermiştir (27). Toplamda 102 yaşlı ile 2022 yılında yapılan bir çalışmada sarkopenisi olanların protein alımı sarkopenisi olmayan yaşlılardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (28). Yetişkinler için halihazırda önerilen protein alımı günde 0.8 g/kg 'dir. Ancak, özellikle yaşlı bireyler için önerilen bu protein miktarı kas protein sentezi için yetersizdir. Yaşlılarda, gençlere kıyasla kas protein sentezini uyarmak için daha yüksek protein alımı gereklidir. ESPEN rehberinde sunulan önerilere göre, yaşlılık döneminde günlük protein alımı en az 1.0 g/kg olmalıdır. Günlük alınması gereken protein miktarı, bireylerin beslenme durumu, fiziksel aktivite seviyesi ve

hastalık durumu göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır (29). Bu bilgiler ve çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda günlük yeterli protein alımının kas gelişiminde pozitif yönde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Kas kasılması için gerekli olan enerjinin sağlandığı ATP'nin üretim sürecinde ve optimum iskelet kası fonksiyonunda önemli rol almalarından dolayı diyetle yeterli düzeyde B grubu vitaminleri alınmalıdır (30). B grubu vitaminlerinin sarkopeni üzerindeki olası etkilerinin incelendiği bir çalışmada B₁ vitamini eksikliğinin kas zayıflığı ve yorgunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuş ve düşük B₁ vitamini düzeylerinin yaşlılarda kas kaybı riskini artırabileceği belirtilmiştir (31). Sarkopenili bireylerin %19.2'sini oluşturduğu 276 kişinin katıldığı bir kesitsel çalışmada ise, sarkopenili bireylerin günlük diyetlerindeki protein, yağ, diyet lifi, B₁ vitamini, niasin, E vitamini, fosfor, magnezyum, demir, çinko ve bakır alımı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (32).

Çeşitli minerallerin kas metabolizmasında ve kas fonksiyonunda rol oynayabileceği bilinmektedir. Kanda düşük serum fosfor konsantrasyonu, zayıf fiziksel performans ve kas güçsüzlüğü ile ilişkilendirilmiştir (33). Sarkopenisi olan ve olmayan yaşlılarla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında her iki grubun da günlük enerji alımı benzer olmasına rağmen, sarkopenisi olan grupta günlük fosfor alımı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (34).

Malnütrisyon ve sarkopeni kavramsal olarak farklı durumlar olmasına rağmen, yaşlı bireylerde sıklıkla birbirleriyle ilişkilidir (4,16). Hem malnütrisyon hem de sarkopeninin, artan ölüm riski, düşük yaşam kalitesi ve fonksiyonel bozukluklar gibi diğer olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Yaşlılarda malnütrisyon varlığı sarkopeni gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (36). Bireyde malnütrisyon ve sarkopeni durumlarının birlikte görülmesinin, yaşlılıkta artan morbidite ve mortalite, yaşam kalitesi ve fonksiyonelliğin azalması ile artan sağlık bakım harcamaları dâhil olmak üzere hem hasta hem de sağlık sistemi üzerinde birçok olumsuz sonuçta yol açtığı belirtilmektedir (37). Toplumda yaşayan 100 yaşlının değerlendirildiği bir çalışmada, sarkopenili yaşlılarda malnütrisyon sıklığı sarkopenili olmayan yaşlılara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (38). Malnütrisyon ve sarkopeni arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada MNA skorlarının sarkopenik yaşlı bireylerde anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varılmış ve çalışmada sarkopeni ve malnütrisyon riski arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu vurgulanmıştır (39).

Poliklinik kayıtları olan 473 yaşlı ile yapılan bir çalışmada ise sarkopeni oranı %13.1 bulunurken, MNA puanı azaldıkça sarkopeni oranının anlamlı derecede

yükseldiği görülmüştür (40). Çalışmamıza katılan bireyler arasında sarkopenisi olan bireylerde malnütrisyon ve malnütrisyon riski görülme sıklığı sarkopenisi olmayan bireylere göre daha fazladır ($p<0.05$). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar önceki yapılan çalışmaları destekler nitelikte olmuş ve malnütrisyonun sarkopeni için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak malnütrisyon ve sarkopeni yaşlılık döneminde görülen önemli sağlık sorunlarıdır. Yetersiz beslenme, hareketsiz yaşam gibi durumlar hem malnütrisyon hem de sarkopeni için risk faktörleri arasındadır. Yaşlanma ile birlikte görülen kronik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilen sarkopenide kas gücünde ve fonksiyonunda azalma ile birlikte kas kütlesi kaybı da görülmektedir. Bu durum sarkopenili bireylerde düşmelerin ve hastaneye yatışların, tedavi yükünün ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Yaşlılarda sıklıkla görülen ve sarkopeni ile ilişkili bir durum olan malnütrisyon, besin/besin ögesi alımının yetersiz veya dengesiz olmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan bu çalışma sonucunda literatüre benzer şekilde malnütrisyon riski olan bireylerde daha yüksek sarkopeni oranı görülmüştür. Yaşlılarda malnütrisyon yaşam kalitesinde azalmaya, hastanede kalış süresinin uzamasına, enfeksiyon ve düşmelerin artması gibi sorunlara neden olmaktadır. Hem toplumda yaşayan hem de kurum bakımı altında bulunan yaşlı bireylerde sarkopeni ve malnütrisyon taranmalı ve tedavi edilmelidir. Yeterli ve dengeli beslenme, sağlıklı yaşam tarzının teşviki ve yaşlı bireylerin uygun egzersiz programlarına katılımının sağlanması da sarkopenin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: BNC, EME; Analiz/Yorum: BNC, EME; Veri Sağlama: BNC; Yazım: BNC, EME; Gözden Geçirme ve Düzeltme: BNC, EME, Onaylama: EME.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Araştırmaya katılan huzurevi sakinlerine teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Ankara Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17.01.2023-11 sayılı karar) etik onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kablan Ş, Metin D, Arıkan A, Garipağaoğlu M. Kurumda ve kendi evinde yaşayan bir grup yaşlı bireyin beslenme durumlarının değerlendirilmesi. *Estüdam Halk Sağlığı Derg.* 2020;5(2):223-233.
2. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, 2022. Erişim tarihi: 8 Nisan 2023; <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2022-49667>.

- İncedal İrgat S. Yaşlı bireylerde kırılğanlıkla malnütrisyon, sarkopeni, duyu durumu, günlük yaşam aktivitesi ve beslenme durumunun ilişkisi (tez). Ankara. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
- Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. Management of malnutrition in older patients-current approaches, evidence and open questions. *J Clin Med.* 2019;8(7):974.
- Altunok H, Atalay BI, Önsüz MF, Işıklı B. Yaşlılık döneminde önerilen tarama testleri. *TAF Prev Med Bull.* 2016;15(6):588-595.
- Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):86-99.
- Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and liver cirrhosis-comparison of the european working group on sarcopenia criteria 2010 and 2019. *Nutrients.* 2020;12(2):547.
- Senior HE, Henwood TR, Beller EM, Mitchell GK, Keogh JW. Prevalence and risk factors of sarcopenia among adults living in nursing homes. *Maturitas.* 2015;82(4):418-423.
- Lardiés-Sánchez B, Sanz-París A. Sarcopenia and malnutrition in the elderly [internet]. Frailty and sarcopenia-onset, development and clinical challenges. InTech; 2017. Erişim tarihi: 6 Şubat 2023: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68426>.
- World Health Organisation. Body mass index - BMI. Erişim tarihi: 20 Şubat 2023: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle-who-recommendations>
- Pekcan G. Diyet El Kitabı. 12.baskı. Ankara. Hatiboğlu Yayınevi, 2014.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Chicago. Human Kinetics Books, 1988.
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008, p. 1-39. Erişim tarihi: 4 Mart 2023 https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1
- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303-307.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening-2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415-421.
- Sarikaya D. Geriatrik hastalarda mini nütrisyonel değerlendirme (MNA) testinin uzun ve kısa (MNA-SF) formunun geçerlilik çalışması (tez). Ankara. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
- Malmstrom, TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):531-532.
- Kuşoğlu H. Sarc-F ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması ve psikometrik özelliklerinin incelenmesi (tez). İzmir. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
- Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Ageing Clin Exp Res.* 2019;31(6):793-798.
- Taktak M. Huzurevi sakinlerinin beslenme durumlarının antropometrik ölçümler ve tarama testleri kullanılarak değerlendirilmesi (tez). Konya. Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi; 2018.
- Talaz F. Huzurevi ve ev ortamında yaşayan yaşlılarda malnütrisyon ve sarkopeni görülme sıklığının antropometrik ölçümlere ve fonksiyonel yeterliliklere göre değerlendirilmesi (tez). Manisa. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
- Kamo T, Takayama K, Ishii H, et al. Coexisting severe frailty and malnutrition predict mortality among the oldest old in nursing homes: A 1-year prospective study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;70:99-104.
- Aleman-Mateo Lemán-Mateo H, López-Teros MT, Ruiz-Valenzuela RE, Ramírez-Torres M, Urquidez-Romero R. Sarcopenia: Influence of regional skeletal muscle cutoff points and fat-free mass in older Mexican People-A pilot study. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2020;2020:8037503.
- Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):875-890.
- Coelho-Junior HJ, Calvani R, Azzolino D, et al. Protein intake and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(14):8718.
- Şenkal S. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Geriatri Bilim Dalı Polikliniğine başvuran yaşlıların diyet kalitesinin sarkopeni, kırılğanlık ve malnütrisyon ilişkisinin değerlendirilmesi (tez). Ankara. Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2022.
- Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10-47.
- Coen PM, Musci RV, Hinkley JM, Miller BF. Mitochondria as a target for mitigating sarcopenia. *Front Physiol.* 2019;9:1883.
- Aytekin N, Mileva KN, Cunliffe AD. Selected B vitamins and their possible link to the aetiology of age-related sarcopenia: Relevance of UK dietary recommendations. *Nutr Res Rev.* 2018;31(2):204-224.
- Yan X, Li H, Xie R, et al. Relationships between sarcopenia, nutrient intake, and gut microbiota in Chinese community-dwelling older women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023;113:105063.
- Beaudart C, Locquet M, Touvier M, Reginster JY, Bruyère O. Association between dietary nutrient intake and sarcopenia in the SarcoPhAge study. *Ageing Clin Exp Res.* 2019;31(6):815-824.
- Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):267-274.
- Yang M, Huang Z, Chen J, Jiang J, Zuo Y, Hao Q. Applications of the new ESPEN definition of malnutrition and SARC-F in Chinese nursing home residents. *Sci Rep.* 2018;8(1):14971.
- Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, et al. Zinc: Dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr).* 2013;35(3):839-860.
- Taani MH, Apchemengich I, Sima CD. Malnutrition-sarcopenia syndrome and self-management behaviors in continuing-care retirement community residents. *Geriatrics (Basel).* 2021;7(1):9.
- Erdogan T, Eris S, Avci S, et al. Sarcopenia quality-of-life questionnaire (SarQoL)®: Translation, cross-cultural adaptation and validation in Turkish. *Ageing Clin Exp Res.* 2021;33(11):2979-2988.
- Doğan G, Yabancı Ayhan N. Relationship between malnutrition and sarcopenia in elderly Turkish community-dwellers. *Nutrition Clinique et Metabolisme.* 2022;36(1):40-45.
- Liguori I, Curcio F, Russo G, et al. Risk of malnutrition evaluated by mini nutritional assessment and sarcopenia in noninstitutionalized elderly people. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(6):879-888.

LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ AMELİYATLARINDA KARIN İÇİ BASINÇ ARTIŞININ ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

*The Effect of Increased Intraabdominal Pressure on Mean Platelet Volume During
Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery*

İbrahim KIZILDAĞ¹ Serkan DOĞRU² Mustafa KAÇMAZ³ Mustafa SÜREN⁴
Zeki ÖZSOY⁵

¹ Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, NİĞDE, TÜRKİYE

² Mersin Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, MERSİN, TÜRKİYE

³ Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, NİĞDE, TÜRKİYE

⁴ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, SAMSUN, TÜRKİYE

⁵ Tokat Medical Park Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, TOKAT, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Obezite, adipoz dokuda, sağlığı bozacak düzeyde anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Obezite tedavisinde cerrahi uygulamalar, son yıllarda sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır. Ancak bu tür cerrahi uygulamalarda intraoperatif karın içi basınç artışı endişe konusu olabilir. Bu çalışmada laparoskopik sleeve gastrektomi operasyonundaki intraabdominal basınç artışının, trombosit aktivitesinin bir göstergesi olan ortalama trombosit hacmine (MPV) etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya yaşları 18 ile 65 arasında olan 60 hasta dahil edildi. Tüm hastalara intraabdominal basınç 13-15 mm/Hg aralığında ayarlanarak, elektif laparoskopik sleeve gastrektomi operasyonu yapıldı. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif MPV değerleri ölçülerek bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları 44.46±4.18 idi. Hastaların MPV ortalama değerleri MPV preoperatif 10.03±0.95 fl, MPV intraoperatif 10.17±0.95 fl, MPV postoperatif 10.32±0.81 fl olarak ölçüldü. Preoperatif ve intraoperatif MPV değerleri arasında anlamlı fark oluşmaz iken, preoperatif ve postoperatif, intraoperatif ve postoperatif MPV değerine arasında istatistiksel anlamlı fark oluştuğu gözlemlendi.

Sonuç: İntraabdominal basınç altında yapılan laparoskopik operasyonlarda, trombosit fonksiyonlarına bağlı koagülasyon bozuklukları açısından trombosit büyüklüğünün bir göstergesi olan MPV değerinin izlenmesinin, cerrahi sonrası akut trombotik hadiselerin takibi açısından uygun olacağını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Objective: Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation in adipose tissue, at a level that impairs health. Surgical procedures in the treatment of obesity have begun to be applied frequently in recent years. However, in such surgical procedures, increased intraoperative intra-abdominal pressure may be a matter of concern. In this study, we aimed to investigate the effects of the increase in intra-abdominal pressure in laparoscopic sleeve gastrectomy surgery on mean platelet volume (MPV), which is an indicator of platelet activity.

Material and Methods: 60 patients aged between 18 and 65 were included in the study. All patients underwent elective laparoscopic sleeve gastrectomy by adjusting the intra-abdominal pressure between 13-15 mm/Hg. Preoperative, intraoperative and postoperative MPV values were measured and it was evaluated whether there was a statistically significant difference between these values.

Results: The average body mass index of the patients was 44.46±4.18. The mean MPV values of the patients were measured as MPV preoperative 10.03±0.95 fl, MPV intraoperative 10.17±0.95 fl, MPV postoperative 10.32±0.81 fl. While there was no significant difference between preoperative and intraoperative MPV values, it was observed that there was a statistically significant difference between preoperative and postoperative, intraoperative and postoperative MPV values.

Conclusion: We think that monitoring the MPV value, which is an indicator of platelet size in terms of coagulation disorders due to platelet functions, in laparoscopic operations performed under intra-abdominal pressure, will be appropriate for monitoring acute thrombotic events after surgery.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik sleeve gastrektomi, karın içi basınç artışı, ortalama trombosit hacmi

Keywords: Laparoscopic sleeve gastrectomy, increased intraabdominal pressure, mean platelet volume



Yazışma Adresi / Correspondence:

Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, NİĞDE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905333078200

Geliş Tarihi / Received: 07.11.2023

Dr. İbrahim KIZILDAĞ

E-posta / E-mail: 3078200@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 05.03.2024

GİRİŞ

Obezite, adipoz dokuda sağlığı bozan anormal ya da aşırı yağ birikimidir. Dünya Sağlık Örgütü, yetişkinlerde en büyük küresel kronik sağlık problemi olarak obeziteyi ilan etmiştir ve bu da giderek yetersiz beslenmeden daha ciddi bir sorun haline dönüşmektedir (1). Obeziteyi sınıflandırmak için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılabilir. Vücut kitle indeksi hastanın kilosunun, boy ölçüsünün (metre olarak) karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 1: Obezite sınıflandırması

<18.5 kg/m ²	Düşük ağırlık
18.5–24.9 kg/m ²	Normal
25–29.9 kg/m ²	Pre–Obezite
30–34.9 kg/m ²	Obezite Sınıf I
35–39.9 kg/m ²	Obezite Sınıf II
≥40 kg/m ²	Obezite Sınıf III

Obezite tedavisinde daha yüksek oranda kilo kaybı hedeflenen veya kalıcı kilo kaybı sağlanamayan durumlarda bariyatrik cerrahi yöntemleri kullanılmaktadır. Bariyatrik cerrahi endikasyonları VKİ≥40 kg/m² olması veya VKİ≥35 kg/m² olması ve obezite ile ilişkili tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, uyku-apne sendromu gibi en az bir komorbiditenin eşlik ediyor olmasıdır (3).

Laparoskopik cerrahi prosedürlerde, cerrah için bir çalışma ve görüntüleme alanı sağlamak amacı ile batın karbondioksit gazı ile şişirilmekte ve suni bir intraabdominal basınç artışı olmaktadır (4,5). 12 mmHg ve üzerinde devamlı olan karın içi basınç artışı intraabdominal hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (6). Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit aktivitesinin bir göstergesidir. Akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, pre-eklampsi, renal arter stenozu ve diabetes mellitus ortalama trombosit hacmini artırabilmektedir. Trombositopenik hastalıklarda ve miyelodisplastik sendromlu bazı hastalarda da yüksek MPV görülür. Yüksek MPV trombositopenik bir hastada kemik iliğinde aktif trombosit üretimi olduğunu gösterir (7,8).

Bu çalışmanın primer amacı, laparoskopik *sleeve* gastrektomi ameliyatlarında oluşan suni karın içi basınç artışının MPV değerleri üzerine etkilerini gözlemlemektir. İkincil amaçları ise bu basınç artışının İntraoperatif perfüzyon indeksi (PI), perfüzyon variabilite indeksi (PVI), Tepe basıncı ve ortalama arter basıncı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (17-KAEK-042) alındıktan sonra, Tokat Sağlık Araştırma ve Uygulama

Merkezi ameliyathanesinde 30/05/2017 ve 30/05/2018 tarihleri arasında ameliyata alınan elektif laparoskopik *sleeve* gastrektomi hastalarında yapıldı. Araştırmaya katılmak istemeyenler, ASA 4 hasta grupları, laboratuvar değerlerinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan hasta grupları ve intraoperatif komplikasyon gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan preoperatif rutin olarak alınan hemogramdan başlangıç MPV (Preoperatif MPV) değeri çalışma formuna kaydedildi. Hasta ameliyat odasına alındıktan sonra hastalara EKG monitörizasyonu, kan basıncı takibi, nabız takibi, sıvı dengesinin takibi amacıyla pletismografi değişkenlik indeksi (PVI) takibi (normal değerler; %8-20), perfüzyon indeksi (PI) takibi ve oksijen saturasyonu (SpO₂) ile monitörizasyon yapıldı (9). Perfüzyon indeksi ve PVI, her ikisi de sağ el yüzük parmağına yerleştirilen aynı prob vasıtasıyla ölçüldü. Ölçümler için Masimo rain-bow SET cihazı (Neuchatel – Switzerland) kullanıldı. Hastalara 18 Gauge kanülle intravenöz (iv) damar yolu açılarak %0.9 NaCl ile sıvı replasmanı yapıldı. Hastaların anestezisi indüksiyonu tiyopental sodyum 6 mg/kg iv, fentanyl 1 mcg/kg iv, rokuronyum 0.6 mg/kg iv ile sağlandıktan sonra anestezisi idamesi sevofluran 1 Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAC) + Oksijen karışımı %50-%50 konsantrasyonda uygulanarak gerçekleştirildi. Operasyon boyunca 6 cmH₂O PEEP uygulandı. Operasyonun başlangıcında normal olan intraabdominal basınç gerekli laroskopik görüntüleme ve çalışma ekipmanları yerleşimi esnasında karbondioksit insüflasyonu kullanılarak 13 mm/Hg değerine yükseltildi. Ameliyat boyunca bu basınç takip edilerek 13-15 mm/Hg arasında kalması sağlanarak operasyona devam edildi. İntraoperatif hastalardan mide rezeksiyonu esnasında hemogram tüpüne kan alındı ve MPV değeri (İntraoperatif MPV değeri) çalışma formuna kaydedildi. Hastalara postoperatif analjezi amacı ile morfin sülfat 6 mg iv ve parasetamol 1 gr iv yapıldı. Hastalardan operasyon sonrasında serviste rutin alınan hemogramdan MPV değeri çalışma formuna kaydedildi (Postoperatif MPV değeri). Ortalama trombosit hacmi değerinin doğruluğu açısından hemogram analizleri postoperatif en geç 20 dakika içerisinde yapıldı.

İstatistiksel analiz

Örnekleme boyutu hesaplanırken Celep ve ark.'nın çalışmasındaki MPV ortalamalarına göre; başlangıç MPV ortalaması 8.483±1.05 ve intraoperatif MPV ortalaması 8,901 olarak hesaplanmış olup, iki taraflı tip I hata değeri 0.05, güç değeri 0.80 olarak kabul edildiğinde toplam 50 hastanın anlamlı bir fark bulmak için yeterli olduğu hesaplanmıştır (10). Hastalarda kayıp veri olabileceği göz önünde bulundurulduğunda %20

hasta sayısı artırımına gidildiğinde toplam 60 hastanın çalışma için gerekli olduğu tespit edilmiştir.

İstatistiksel olarak verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kalitatif veriler sayı ve yüzde olarak, kantitatif veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, kalitatif veriler incelenirken Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Ortalama trombosit hacmi, PVI, PI, kan basıncı, oksijen saturasyonu ve nabız değerleri analiz edilirken tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. Ortalama trombosit hacmi ve PVI değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi (r) ile değerlendirildi. Tüm verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IL) version 20.0 kullanıldı. Veriler analiz edilirken istatistik anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 23 erkek hasta, 37 kadın hasta olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 36.17 ± 11.05 iken, kadınlarda 33 ± 9.86 ' idi. Hastaların ortalama ağırlık değerleri 126.71 ± 21.44 iken, hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları 44.46 ± 4.18 olarak ölçüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik veriler

Yaş (yıl)	34.79 ± 10.51
Cinsiyet (E/K)	23/37
Boy (cm)	168.39 ± 11.93
Kilo (kg)	126.71 ± 21.44
VKİ (kg/m^2)	44.46 ± 4.18
ASA (II/III)	20/40

E: Erkek; K: Kadın, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: ASA skoru

Ortalama operasyon süresi 122.32 ± 12.94 dakika olarak ölçüldü. Bu süredeki intraoperatif takip verileri kayıt altına alındı (Tablo 3).

Tablo 3: İntraoperatif takip verileri

Süre (dakika)	122.32 ± 12.94
Tidal Volüm (cc)	561.61 ± 31.53
Frekans (ss/dk)	12.04 ± 0.18
Laparoskopik Basınç (mmHg)	14.21 ± 0.68
Verilen sıvı (ml)	1125 ± 220.47

ss: Solunum sayısı

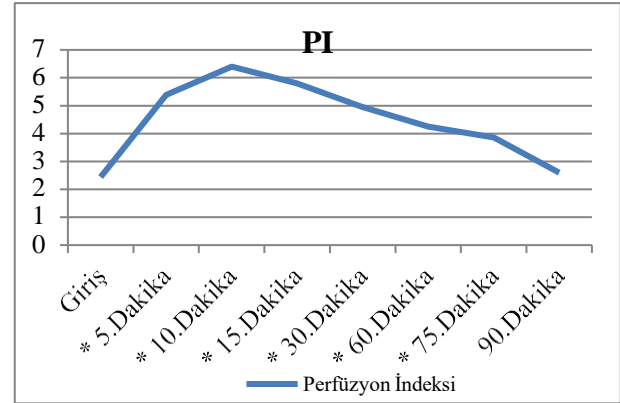
Hastaların MPV ortalama değerleri MPV preoperatif (fl) 10.03 ± 0.95 , MPV intraoperatif (fl) 10.17 ± 0.95 , MPV postoperatif (fl) 10.32 ± 0.81 olarak ölçüldü. (MPV preoperatif - MPV intraoperatif: $p = 0.240$; MPV intraoperatif - MPV postoperatif: $p = 0.006$; MPV preoperatif - MPV postoperatif: $p < 0.001$) olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların MPV ortalama değerleri

	Mean \pm SD	Mean \pm SD	p
Preoperatif vs intraoperatif	10.03 ± 0.95	10.17 ± 0.95	0.240
İntraoperatif vs postoperatif	10.17 ± 0.95	10.32 ± 0.81	0.006
Preoperatif vs postoperatif	10.03 ± 0.95	10.32 ± 0.81	0.001

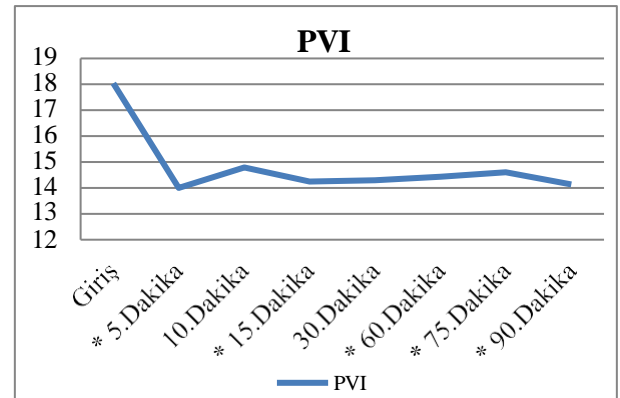
MPV (ortalama trombosit hacmi) (fl)

Hastaların ortalama perfüzyon indeksi değerleri başlangıçta yükselme gösterse de, intraoperatif tekrar düşme eğilimine geçti (Grafik 1). Plestismografi değişkenlik indeksi de başlangıçta düştü ve daha sonra sabit değerlerde seyretti (Grafik 2). Hastaların tepe basıncı değerleri operasyon sonuna doğru başlangıcına göre yükselme eğiliminde seyretti (Grafik 3). Hastaların ortalama arter basınçları operasyon başlangıcında düşme gösterse de intraoperatif sabit değerlerde seyretti (Grafik 4).



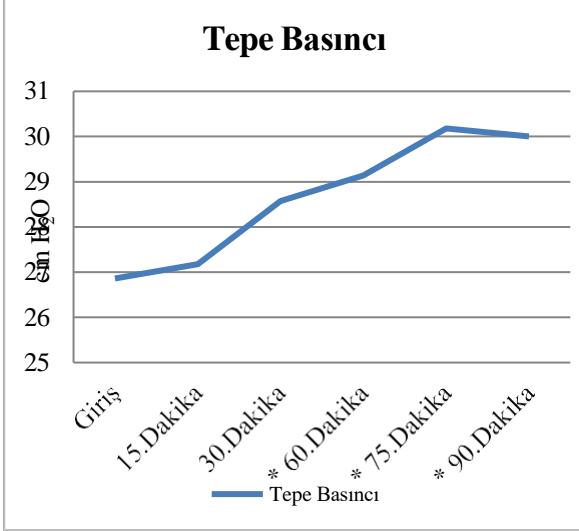
Grafik 1: İntraoperatif perfüzyon indeksi değerleri
* $p < 0.05$

Başlangıç ortalama PI değerine göre, 5.dk., 10.dk., 15.dk., 30.dk., 60.dk. ve 75.dk. PI ortalamaları anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.008$), 90.dk. ortalama PI değeri arasında fark yoktu ($p = 0.734$) (Grafik 1).



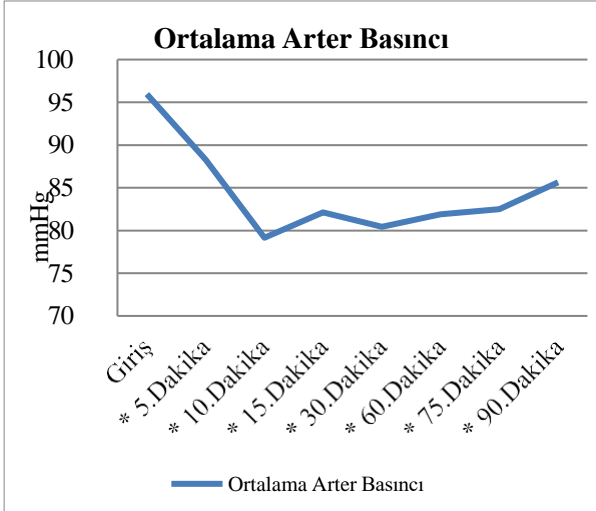
Grafik 2: İntraoperatif perfüzyon variabilite indeksi değerleri
* $p < 0.05$

Başlangıç ortalama PVI değerine göre, 5. dk., 15. dk., 60. dk., 75. dk. ve 90. dk. PVI ortalamaları anlamlı olarak düşük iken (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.044$, $p=0.018$, $p=0.02$, $p=0.006$), 10. dk., 30. dk. ortalama PVI değeri arasında fark yoktu (sırasıyla; $p=0.075$, $p=0.05$) (Grafik 2).



Grafik 3: İntraoperatif tepe basıncı değerleri
* $p<0.05$

Başlangıç ortalama tepe basıncı değerine göre, 60. dk., 75. dk., ve 90. dk. tepe basıncı ortalamaları anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.008$), 15. dk. ve 30. dk. ortalama tepe basıncı değerleri arasında fark yoktu (sırasıyla; $p=0.682$, $p=0.07$) (Grafik 3).



Grafik 4: İntraoperatif ortalama arter basıncı değerleri
* $p<0.05$

Başlangıç ortalama arter basıncına göre, 5. dk., 10. dk., 15. dk., 30. dk., 60. dk., 75. dk. ve 90. dk. ortalama arter basıncı anlamlı olarak düşük ölçüldü (sırasıyla; $p=0.019$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.003$) (Grafik 4).

TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda, intraabdominal basınç artışının preoperatif MPV değerlerine göre postoperatif MPV değerlerinde artışa neden olduğu saptandı. Laparoskopik cerrahi prosedürlerde karbondioksit gazı ile batın şişirilmekte ve yeterli görüntü ve cerrahi sahanın açığa çıkartılmasında pnömoperitonyum yöntemi ile intraabdominal basınç artışı oluşturmaktadır (4,5).

Celep ve ark.'nın laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan hastalarda yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada, pnömoperitoneumun MPV değerlerini nasıl etkilediği araştırılmıştır (10). Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda preoperatif MPV değerine göre intraoperatif MPV değerinin anlamlı olarak yüksek çıktığı ve intraoperatif MPV değerine göre postoperatif MPV değerinin ise anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında pnömoperitoneumun MPV değerinde yükselmeye yol açtığını düşünmüşlerdir.

Biz çalışmamızda intraoperatif MPV değerlerimizin ılımlı bir şekilde preoperatif değerlerimize göre yükseldiğini ve postoperatif ise anlamlı olarak yükseldiğini saptadık. Celep ve ark.'nın çalışması ile sonuçlarımız intraoperatif MPV değerlerinde benzerlik göstermesine rağmen çalışmamızdaki postoperatif MPV değerlerinde yükseklik olması ile farklılık göstermiştir. Hastalarımızın VKİ'lerinin Celep ve ark.'nın çalışma hastalarına göre daha yüksek olması ve operasyon sürelerimizin daha uzun olması MPV değerinin intraoperatif yükselmesini ve postoperatifte yüksek kalmış olmasını açıklayabilir (10). İndüksiyonla beraber ortalama arter basıncında azalma ve tepe basıncında artma sonucunda abdominal perfüzyonda azalma olması ve yapılan cerrahi işlem birlikteliği ile sistemik bir inflamatuvar yanıt ile MPV değerlerinde yükselme olmuş olabilir. Cerrahi ve karın içi basınç artışı birlikteliği ve uzun operasyon süreleri postoperatif MPV değerlerini artırabilir.

Çoban ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada obez ve obez olmayan sağlıklı gönüllü bireylerde MPV değerleri karşılaştırılmıştır (7). Çalışmada, 100 sağlıklı gönüllü birey ve 100 vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 ve üzerinde birey karşılaştırılmıştır. Obez bireylerde MPV değerinin daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Obez bireylerde MPV değerinin normal sağlıklı bireylere göre yüksek olması MPV değerlerinin postoperatifte obez hastalarda yüksek kalmasını açıklayabilir. Obez hastalarda tromboza eğilimin olması, yüksek MPV değerlerinin tromboza eğilim yapan hastalıklarda da bulunabilmesi ve bu değerlerin yapılan cerrahi ve karın içi basıncı birlikteliği ile postoperatif MPV değerinin yükselmesini açıklayabilir. Obeziteye bağlı vücut yağ oranındaki fazlalık aynı şekilde tromboza eğilimi artırarak MPV'yi artırmış olabilir. Cerrahi bir durum inflamasyonu

tetikleyerek bu etkinin postoperatifte devam etmesini sağlamış olabilir.

Bir başka çalışmada ise batın içi bir patoloji durumunda MPV değeri değişkenlikleri araştırılmıştır. Beyazıt ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada akut pankreatit geçiren hastaların retrospektif olarak hastalık dönemindeki ve iyileşme sonrasındaki MPV değerlerine bakılmış olup akut pankreatitin tedavisi sonrasında MPV değerlerinin yükseldiği saptanmıştır (11). Ayrıca akut pankreatitin şiddetine göre de daha şiddetli pankreatit olgularında MPV değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada inflamatuvar bir durumdan sonra iyileşme MPV değerini yükseltmiştir ve bunun da inflamasyonun MPV değerini düşürebileceğini desteklediğini düşünmüşlerdir. Çalışmamız operasyon geçiren hastalarda yapılmış olup laparoskopik basıncın etkisi ile MPV hızlı bir değişkenlik göstererek yükselmiş olabilir. Akut pankreatitli hastalarda MPV değerlendirme süreleri ile çalışmamızdaki hastalardaki MPV değerlendirme süreleri arasında fark olması sebebi ile çalışmamızda MPV değerleri yüksek çıkmış olabilir.

Kılınçalp ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada mide kanserinin MPV değerleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (12). Mide kanseri olan hastalarda MPV değerleri yüksek saptanmıştır. Mide ameliyatı sonrasında ise bu değer sağlıklı bireylerdeki değerlerine dönmektedir. Yapılan bu çalışmada bir başka batın içi hadisenin MPV üzerindeki etkisi tartışılmıştır. Bu çalışmada kanser hastalığı yani batın içi bir hadise MPV değerini yükselttiği düşünülmüştür. Bu çalışmada batın içi bir patolojinin MPV değerlerinde yükselme yapmış olması, çalışmamızda karın içi basıncın artması veya cerrahi travmanın etkisi ile benzer olarak MPV değerinde yükselmeyi destekleyebilir.

Kılıçlı-Çamur ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada MPV değerinin akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalardaki değişkenlikleri değerlendirilmiştir (13). MPV değeri miyokard enfarktüslü hastalarda yüksek çıkmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde miyokard enfarktüsü trombosit üzerinde ve hastanın hemodinamisinde değişiklikler yaparak ve sempatik sistem aktivasyonu ile MPV değerinde değişkenlik yapıp yükseltilmiş olabilir. İskemik bir hadise MPV değerlerinde yükselme yapmış olabilir. Sistemik inflamatuvar bir yanıt, iskemik bir durum, cerrahi, hipoperfüzyon ve hipotansiyon benzeri durumlar çalışmamızda olduğu gibi MPV değerini yükseltmiş olabilir.

Ortalama trombosit hacmi değerinin intraoperatif pnömoperitoneum ile yükselerek postoperatif yüksek çıkması karın içi basınç artışının ve beraberinde tepe basıncındaki artışın etkisi, ortalama arter basıncında düşme olması ve perfüzyon indeksinde operasyon başlangıcında yükselmenin de olması ile açıklanabilir. Ayrıca cerrahi travmaya oluşan sistemik inflamatuvar

yanıt, operasyon içerisinde rutin kanamanın etkisi, abdominal perfüzyon basıncının düşmesi gibi sebepler ile salınan sitokinlerin etkisi trombosit yapımını etkileyerek MPV'yi yükseltmiş olabilir.

Arslantaş R ve ark., genel anestezi altında yapılan bariatrik cerrahinin PI'de bir artışa ve PVI'de bir düşüşe neden olabileceği de, PI ve PVI değerlerinin intraoperatif dönemde sabit seyretmeye eğilimli olduğunu raporlamış, ters trendelenburg pozisyonunun ve pnömoperitoneumun PI veya PVI değerlerini etkilemediğini iddia etmişlerdir (14). Koivusalo AM ark ise Pnömooperitonun, atım hacminde, kalp debisinde ve venöz dönüşte azalma ve sistemik vasküler dirençte artış olarak ifade edilen hemodinamik değişiklikleri indükleyebileceği de iddia etmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda perfüzyon indeksi değerleri başlangıçta yükselme gösterse de intraoperatif tekrar düşme eğilimine geçmişti. Plestismografi değişkenlik indeksi de başlangıçta düşmüş ve daha sonra sabit değerlerde seyretmiştir.

Wajima ve ark. pnömoperiton sonrası PI anlamlı derecede azalırken OAB değişmediğini raporlamışlardır (16). Bizim çalışmamızda pnömoperiton sonrası PI başta yükselme eğilimi gösterirken sonrasında stabil, MAP değeri ise operasyonun başında düşme eğilimi gösterirken sonrasında stabil seyretti.

Lehavi ve ark. elektif laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda hem baş aşağı pozisyonda hem de pnömoperiton basıncının artırılması sırasında tepe solunum basıncında, inspirasyon sonu ve ekspirasyon sonu özofagus basınçlarında anlamlı artış kaydedildiğini raporlamışlardır (17). Bizim çalışmamızda ise tepe basıncı değerleri operasyonun başlangıcından itibaren sürekli olarak yükselme eğiliminde seyretmiştir.

Bu çalışmanın iki adet limitasyonu mevcuttu. Birincisi; Bispektral İndeks monitorizasyonu (BIS) yapılabilirdi, bu da bize anestezi derinliği konusunda bir standardizasyon sağlayabilirdi ancak elimizdeki sınırlı kaynaklardan dolayı BIS monitorizasyonu yapılamadı. İkincisi; serbest oksijen radikalleri varlığı araştırılabilirdi, böylece intraabdominal basınç artışının trombosit fonksiyonları üzerine etkileri hakkında daha detaylı bilgi elde edilmiş olurdu.

Ortalama trombosit hacmi değeri; batın içi hadiselerde, karın ameliyatları ve başka hastalıklarda da araştırma konusu olmuştur. Ortalama trombosit hacmi değeri konusunda çelişkili birçok araştırma mevcut olup, yapılan bu çalışmada tartışmalı bazı konulara açıklık getirdiğimizi düşünmekteyiz. Obezite ameliyatları sonrasında trombosit değişkenliği tromboza eğilimi artırabilir.

Çalışmamızda intraabdominal basınç altında yapılan laparoskopik operasyonlarda, preoperatif ve intraoperatif MPV değerine göre postoperatif MPV değerini anlamlı şekilde yüksek saptadık. Trombosit

büyükliğünün bir göstergesi olan MPV değerinin, postoperatif dönemde trombosit fonksiyonlarına bağlı koagülasyon bozuklukları açısından izlenmesinin, cerrahi sonrası akut trombotik hadiselerin takibi ve bu grup hastalarda varis çorabı veya anti-koagülasyonun erken dönemde uygulanmaya başlanmasının yine trombotik olayların önlenmesi açısından uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: İK, MS; Analiz/Yorum:İK, SD; Veri Sağlama: İK, ZE; Yazım: İK, MK; Gözden Geçirme ve Düzeltme: İK, MK; Onaylama: SD, İK

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Araştırmaya katılan öğrencilere teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan: (18.04.2017 tarih ve 17-KAEK-042 sayılı karar) etik onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E et al. Obesity: The gate way to ill health an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6(2):117-120.
2. The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. Erişim tarihi: 08 Şubat 2020: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
3. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Erişim tarihi: 08 Şubat 2020: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf
4. Laparoscopic Surgery - What is it? Erişim tarihi 08 Şubat 2020: <https://fascrs.org/patients/diseases-and-conditions/a-z/laparoscopic-surgery-what-is-it>
5. Gülleroğlu A, Turgut N, Vatansever Ş ve ark. Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında karın içi basınç artışının solunum mekaniği, hemodinami ve metabolizma üzerindeki etkileri. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(3):134-143.
6. Abdominal compartment syndrome in adults. Erişim tarihi: 08 Şubat 2020: https://www.uptodate.com/contents/abdominal-compartment-syndrome-in-adults?search=abdominal%20compartment%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=default&display_rank=1
7. Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G et al. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):981-982 .
8. Automated hematology instrumentation. Erişim tarihi: 08 Şubat 2020: https://www.uptodate.com/contents/automated-hematology-instrumentation?search=mean%20platelet%20volume§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H8&source=machineLearning&selectedTitle=1~49&display_rank=1#H8
9. Chu H, Wang Y, Sun Y, et al. Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review and meta-analysis *Clin Monit Comput*. 2016;30(30):265-274.
10. Celep RB, Kahramanca S, Özsoy M, et al. Effects of intraabdominal pressure on mean platelet volume during laparoscopic cholecystectomy. *Turk J Med Sci*. 2014;44(3):360-364.
11. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, et al.. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2): 162-168.
12. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar Ö, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25(8):592-594.
13. Kiliçli-Çamur N, Demirtunç R, Konuralp C, et al. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*, 2005;11(8):387-392.
14. Arslantas R, Arslantas MK, Altun GT. The effects of pneumoperitoneum and patient position on the perfusion index and pleth variability index during laparoscopic bariatric surgery. *Marmara Med. Jour*. 2020;33(2):54-60.
15. Koivusalo AM, Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(7):834-841.
16. Wajima Z, Shiga T, Imanaga K. Does pneumoperitoneum affect perfusion index and pleth variability index in patients receiving combined epidural and general anesthesia? *Biosci Trends*. 2018;11(6):667-674.
17. Lehavi A, Livshits B, Katz Y. Effect of position and pneumoperitoneum on respiratory mechanics and transpulmonary pressure during laparoscopic surgery. *Laparosc Surg*. 2018;2:60.

PREDICTIVE VALUE OF FIBROSIS-4 INDEX FOR HIGHER TROPONIN LEVELS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Akut Koroner Sendromda Fibrozis-4 İndeksinin Yüksek Troponin Düzeyleri için Öngördürücü Değeri

Hüseyin DURAK¹ Elif ERGÜL¹

¹ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdoğan University, RİZE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Non-alcoholic fatty liver disease, a condition that affects nearly one-third of the population, is associated with cardiovascular disease and is the leading cause of death. Studies have found that peak troponin level is a strong predictor of all-cause death and infarct area width in the left ventricle after acute coronary syndrome. The fibrosis-4 (FIB-4) index is a noninvasive clinical tool that combines four laboratory parameters to measure liver fibrosis. The relationship between the FIB-4 index and peak troponin level is unclear. We speculated that a higher FIB-4 index might be associated with higher peak troponin levels, as it is linked to cardiovascular disease. We aimed to explore the relationship between peak troponin levels and the FIB-4 index in patients with acute coronary syndrome.

Material and Methods: This was an observational, cross-sectional cohort study. A total of 302 inpatients with acute coronary syndrome admitted to our clinic between June and September 2023 were enrolled. The FIB-4 index and peak troponin levels were evaluated. The maximum mean troponin level was determined, and two patient groups were formed and compared according to whether it was below or above this level.

Results: We demonstrated for the first time that the FIB-4 index is a strong indicator of peak troponin levels in patients with acute coronary syndrome (odds ratio: 2.301, 95% CI 1.667-3.172, p<0.001).

Conclusion: A higher FIB-4 index in patients with acute coronary syndrome was associated with higher troponin levels. It may be beneficial for clinicians to take more preventive measures in patients with acute coronary syndrome with a higher FIB-4 index.

Keywords: FIB-4 index, acute coronary syndrome, troponin

ÖZ

Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı nüfusun yaklaşık üçte birini etkiler. Kardiyovasküler hastalıklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda ölümün başlıca nedenidir. Çalışmalar, zirve troponin seviyesinin akut koroner sendrom sonrası tüm nedenlere bağlı ölümün ve sol ventrikül infarkt alanı genişliğinin güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir. Fibrozis-4 (FIB-4) indeksi, karaciğer fibrozunu ölçmek için dört laboratuvar parametresini birleştiren invaziv olmayan bir klinik araçtır. FIB-4 indeksi ile zirve troponin seviyesi arasındaki ilişki bilinmemektedir. Yüksek FIB-4 indeks seviyesinin kardiyovasküler hastalıklar ile bağlantılı olduğu bilindiği için zirve troponin seviyelerinin de FIB-4 indeks ile ilişkili olabileceğini varsaydık. Bu çalışmada akut koroner sendrom hastalarında zirve troponin seviyesi ile FIB-4 indeksi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma gözlemsel, kesitsel bir kohort çalışmasıydı. Haziran ve Eylül 2023 arasında kliniğimize kabul edilen akut koroner sendrom hastalarından toplam 302 hasta çalışmaya dahil edildi. FIB-4 indeksi ve zirve troponin seviyeleri değerlendirildi. Ortalama zirve troponin seviyesi belirlendi ve hastalar bu seviyenin altında veya üstünde olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: FIB-4 indeksinin akut koroner sendrom hastalarında zirve troponin seviyelerinin güçlü bir öngörücüsü olduğunu gösterdik (Odds oranı: 2.301, %95 CI 1.667-3.172, p<0.001).

Sonuç: Akut koroner sendrom hastalarında daha yüksek bir FIB-4 indeksi, daha yüksek troponin seviyeleri ile ilişkilidir. Daha yüksek bir FIB-4 indeksi olan akut koroner sendrom hastalarında daha fazla önleyici tedbir alınmanın klinisyenler için faydalı olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: FIB-4 indeksi, akut koroner sendrom, troponin



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Recep
Tayyip Erdoğan University, RİZE, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905302043922
Received / Geliş Tarihi: 04.12.2023

Dr.Hüseyin DURAK
Tayyip Erdoğan University, RİZE, TÜRKİYE
E-mail / E-posta: drdurak86@hotmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 28.02.2024

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a significant hepatological condition observed in approximately 30% of the overall population. The incidence of NAFLD increases significantly to 90% in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM). Notably, NAFLD patients with a heightened risk of progressive fibrosis are particularly prone to cardiovascular disease (CVD), which is a prominent contributor to morbidity and mortality in this patient population. Coronary atherosclerotic heart disease and NAFLD share several common risk factors, including obesity, hypertension (HT), DM, metabolic syndrome (MS), and dyslipidemia (1). Clinical studies have shown that NAFLD contributes to accelerating the atherogenic process and have proposed that the association between CVD and NAFLD is causative or that both diseases are the result of a common pathogenic origin (1-5). The fibrosis-4 index (FIB-4 index) is a cost-effective and user-friendly noninvasive fibrosis scoring system that encompasses demographic, clinical, and laboratory parameters. Its high sensitivity makes it an invaluable tool for accurately identifying patients with advanced hepatic fibrosis. Furthermore, the FIB-4 index offers the advantage of being readily accessible and affordable in clinical practice (6).

Acute coronary syndrome (ACS) is caused by acute myocardial ischemia, which causes chest pain and electrocardiographic (ECG) changes, as well as myocardial necrosis, which causes elevation of blood markers, such as troponin, resulting in left ventricular (LV) dysfunction and loss of myocardial function with poor future outcomes (7). The gold standard marker for diagnosing myocardial necrosis is troponin elevation, which provides beneficial data for ACS (8). Prior research has indicated a connection between maximum troponin concentrations and unfavorable cardiovascular (CV) consequences, encompassing overall mortality and both long- and short-term morbidity in individuals diagnosed with ACS. Individuals experiencing unstable angina (UA) manifest a clear link between the increased severity of narrowed lesions and the existence of multivessel disease, alongside heightened troponin levels (9). In an extensive meta-analysis involving 25,252 participants, a significant correlation was observed between an elevated FIB-4 index and an increased likelihood of cardiovascular disease (10). A study encompassing a cohort of 13,448 individuals revealed a predictive correlation between heightened FIB-4 levels and the occurrence of new-onset ischemic heart disease over a 10-year follow-up duration (11). The relationship between the maximum troponin level and FIB-4 index is currently unknown. Drawing on the link between an elevated FIB-4 index and atherosclerotic risk factors, our conjecture posits that

peak troponin levels might exhibit a positive correlation with the FIB-4 index. In previous studies, although the FIB-4 index has been demonstrated to be closely associated with the atherosclerotic process and CV events (1,3-5,12). Its relationship with troponin levels, particularly, has not been elucidated. This study aimed to clearly demonstrate this association. Elevated troponin levels in patients with ACS may be considered an indicator of poor prognosis (13). Therefore, an association between troponin and the FIB-4 index suggests that a higher FIB-4 index could potentially provide insights into the prognosis of patients with ACS.

MATERIALS AND METHODS

The design of our study was observational and cross-sectional. We prospectively included 302 patients hospitalized for ACS between June and September 2023. ACS was diagnosed based on the ECG findings, cardiac symptoms according to the recommendations of current guidelines and elevation of blood biomarkers of myocardial necrosis, and the typical range of troponin values in our laboratory was 0 to 57 ng/L. Patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and those requiring urgent intervention underwent immediate percutaneous coronary intervention (PCI), while others underwent PCI within 24 hours. Prior to conducting the study, we obtained ethical approval from the ethics committee at our institution (Health Directorate Scientific Research Application Review Commission/26.05.2023/E-64960800-799216481811). Informed consent forms, which were written and signed, were obtained from all participating patients, ensuring their understanding and agreement to be part of the study. Comprehensive data, including basic demographic characteristics, biochemical data, and relevant clinical information, were recorded for each patient as a part of the study protocol.

In our study, we first determined the average troponin level in the patient population and subsequently divided them into two equal groups based on whether their troponin levels were below or above this mean value. This division allowed for a comparison of outcomes between the two groups.

All patients included in the study underwent thorough evaluation by a cardiologist who recorded their medical history, functional capacity, vital signs, and baseline characteristics. The recorded baseline features encompassed previous cerebrovascular accidents (CVA), peripheral artery disease (PAD), smoking habits, family history of early coronary artery disease (CAD), prior revascularization procedures, and the presence of HT and DM. The determination of HT and DM was made in accordance with the prevailing guidelines in the field.

Exclusion Criteria

Patients with acute or chronic renal failure, active inflammatory disease, myocarditis, cardiomyopathy, cardiogenic shock, liver shock, ischemic or toxic hepatitis, sepsis, secondary HT, severe heart valve disorders, endocrinological conditions, electrolyte imbalances, pulmonary thromboembolism, malignancy, cirrhosis, or acute/chronic liver disease with other known causes (acute/chronic viral hepatitis, hemochromatosis, or alcohol consumption) were excluded from the study.

Laboratory assays

Blood samples were obtained from the veins of the forearm for routine blood tests upon admission to the emergency room. Troponin levels were measured twice daily within 3 days period from admission to obtain peak troponin levels. Biochemical parameters were measured using standard methods. For the measurement of complete blood count, we employed a self-directing cell counter known as the Coulter Gen-S, manufactured by COULTER Corp in Miami, USA. This device was utilized to obtain accurate and automated measurements of various blood parameters.

FIB-4 index

In our study, the FIB-4 index was calculated using the formula $[\text{Age (years)} \times \text{aspartate aminotransferase (AST)}] / [\text{platelets (PLT)} \times \sqrt{\text{alanine aminotransferase (ALT)}}]$.

Statistical analysis

In our study, all statistical analyses were conducted using the Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 19.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD), while nominal variables were represented as percentages indicating the number of cases. This standardized approach allowed for appropriate data representation and facilitated comparisons and interpretations of the study results. For normally distributed parameters, we utilized Student's t-test to compare the means between two groups. A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant, indicating a significant difference between the compared groups. This widely accepted threshold allowed us to determine the presence of statistically significant results for normally distributed variables in our study. Categorical variables of different patient populations were compared using the chi-squared test. In order to ascertain the predictive impact of the FIB-4 index, Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was conducted. For multivariate analysis, potential robust factors were identified using univariate analyses.

RESULTS

In the present study, 117 men (38.7%) and 302 patients were enrolled in the analysis. A total of 126 patients had

STEMI; 137 patients underwent urgent PCI, while the other patients underwent PCI within 24 hours. The initial and maximum median troponin levels of the 302 patients were calculated by taking the average of initial and maximum troponin values. The study group had a median initial troponin level of 24 ng/L, ranging from 0 to 17.857 ng/L (range of normal values, 0-57 ng/L). The maximum troponin level reached a median of 21.352 ng/L, with a range of 0 to 52.477 ng/L. Based on this median maximum troponin value, the patients were then categorized into two distinct groups: the higher troponin group and the lower troponin group. This information is summarized in Table 1, which presents the distribution of patients across these two groups. No significant differences were observed between the peak troponin level group and the other groups in terms of age, sex, systolic and diastolic blood pressure, presence of HT, DM, hyperlipidemia (HL), PAD, history of CVA, previous coronary artery bypass graft surgery (CABG), coronary stent history, and other medications, except aldosterone antagonists. The two groups, based on peak troponin levels, did not demonstrate any statistically significant differences in serum creatinine, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, or HbA1c values. As expected, in the group with high troponin level, STEMI (12.6% vs. 70.9%, $p < 0.001$), Killip functional class 3-4 (2% vs. 8%, $p = 0.015$), FIB-4 index (1.76 ± 1.01 vs. 3.05 ± 2.6 , $p < 0.001$), current smoking (35.8% vs. 48.3%, $p = 0.018$), aldosterone antagonist use (1.3% vs. 9.3%, $p = 0.002$), glucose (142 ± 77.1 vs. 162.2 ± 73 , $p = 0.023$) and white blood cell (WBC) (9.1 ± 2.8 vs. 11.2 ± 3.6 , $p < 0.001$) were statistically significantly higher, while LV ejection fraction (EF) (55.8 ± 8.5 vs. 49.3 ± 11.5 , $p < 0.001$) and triglyceride levels (173.1 ± 131 vs. 139.2 ± 91.8 , $p = 0.010$) were lower (Table 1). In our analysis, we examined the parameters that exhibited statistical differences between the two groups, as presented in Table 2. Initially, univariate analysis was performed, followed by multivariable analysis using the backward method. The results indicated that several factors independently predicted peak troponin levels in patients with ACS. Specifically, a diagnosis of STEMI (OR: 0.056, 95% CI 0.028-0.110, $p < 0.001$), current smoking (OR: 0.494, 95% CI 0.255-0.958, $p = 0.037$), WBC (OR: 1.185, 95% CI 1.068-1.314, $p = 0.001$), and the FIB-4 index (OR: 2.301, 95% CI 1.667-3.172, $p < 0.001$) were identified as independent predictors of peak troponin levels in ACS patients. The detailed results are summarized in Table 2. ROC analysis showed that a higher FIB-4 index predicted the maximum median troponin values, with an AUC of 0.669 ($p < 0.001$) (Figure 1).

Table 1: Comparison of basal characteristics, biochemical parameters and FIB-4 index

Variable	Troponin < Median (n=151)	Troponin ≥ Median (n=151)	p
Gender (Male) n (%)	117 (77.5)	128 (84.8)	0.070
Age (year)	62.6±11.6	62.8±11.6	0.921
BMI (kg/m ²)	29.6±4.8	29.1±4.8	0.407
SBP (mmHg)	133.7±20.1	131.6±24.1	0.421
DBP (mmHg)	76.11±11.9	78.7±14.9	0.096
HT n (%)	93 (61.6)	88 (58.3)	0.319
DM n (%)	52 (34.3)	46 (30.5)	0.269
HPL n (%)	67 (44.4)	55 (36.4)	0.098
Current smoking n (%)	54 (35.8)	73 (48.3)	0.018
PAD n (%)	5 (3.3)	9 (6.0)	0.206
CVA n (%)	9 (6)	7 (4.6)	0.399
STEMI n (%)	19 (12.6)	107 (70.9)	<0.001
Previous CABG n (%)	11 (7.3)	8 (5.3)	0.318
Previous stent n (%)	27 (17.9)	30 (19.9)	0.384
Killip class III-IV n (%)	3 (2.0)	12 (8.0)	0.015
ASA n (%)	151 (100)	150 (99.3)	0.500
Beta blocker n (%)	127 (84.1)	130 (86.1)	0.373
ACE/ARB n (%)	132 (88)	139 (92.1)	0.163
Statin n (%)	149 (98.7)	149 (98.7)	0.689
CCB n (%)	23 (15.2)	21 (13.9)	0.435
Aldosterone antagonist n (%)	2 (1.3)	14 (9.3)	0.002
Insulin n (%)	14 (9.3)	9 (6.0)	0.202
OAD n (%)	39 (25.8)	37 (24.5)	0.447
LVEF (%)	55.8±8.5	49.3±11.5	<0.001
Glucose (mg/dL)	142±77.1	162.2±73	0.023
Se Cr (mg/dL)	0.96±0.28	1.01±0.33	0.119
Total cholesterol (mg/dL)	198.8±49.1	193.2±43.1	0.300
TGL (mg/dL)	173.1±131	139.2±91.8	0.010
HDL (mg/dL)	38.7±9.1	40.3±9.3	0.133
LDL (mg/dL)	126.5±41.8	125.7±37	0.808
GFR mL/dk/m ²	79.8±21.3	77.1±21.1	0.257
HbA1c (%)	6.67±1.7	6.66±1.51	0.869
WBC (10 ³ /μL)	9.1±2.8	11.2±3.6	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	14.1±1.9	14.3±1.8	0.278
Albumin (g/dL)	4.1±0.34	4.1±0.35	0.565
FIB-4 index	1.76±1.01	3.05±2.6	<0.001

ACE: Angiotensin-converting enzyme, ARB: Angiotensin receptor blocker, ASA: Acetyl salicylic acid, BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease, CCB: Calcium channel blocker, CVA: Cerebrovascular accident, DBP: Diastolic blood pressure, DM: Diabetes mellitus, GFR: Glomerular filtration rate, HDL: High-density lipoprotein, HPL: Hyperlipidemia, HT: Hypertension, LDL: Low-density lipoprotein, LVEF: Left ventricular ejection fraction, OAD: Oral antidiabetic, PAD: Peripheral arterial disease, SBP: Systolic blood pressure, Se Cr: Serum creatinine, STEMI, ST-elevation myocardial infarction, TGL: Triglyceride, WBC: White blood cell.

Table 2: Univariate and multivariate logistic regression analysis

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
STEMI	0.059	0.033-0.107	<0.001	0.056	0.028-0.110	<0.001
Killip class III-IV	4.290	1.185-15.52	0.026			
LVEF	0.931	0.906-0.958	<0.001			
Glucose	1.004	1.001-1.007	0.026			
TGL	0.997	0.995-0.999	0.013			
WBC	1.240	1.140-1.349	<0.001	1.185	1.068-1.314	0.001
FIB-4 index	1.634	1.335-2.001	<0.001	2.301	1.667-3.172	<0.001
Current smoking	1.681	1.060-2.666	0.027	0.494	0.255-0.958	0.037
Aldosterone antagonist	7.669	1.712-34.361	0.008			

LVEF: Left ventricular ejection fraction, TGL: Triglyceride, WBC: White blood cell

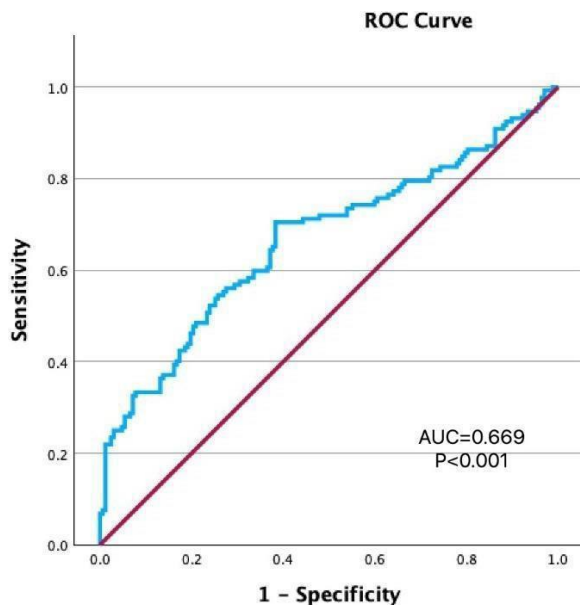


Figure 1: ROC analysis showed that a higher FIB-4 index predicted the maximum median troponin values, with an AUC of 0.669 ($p<0.001$)

DISCUSSION

The present study has yielded several significant findings. To the best of our knowledge, this study represents the initial investigation furnishing evidence that substantiates the predictive potential of the FIB-4 index in discerning peak troponin levels among patients diagnosed with ACS. With these results, the hypothesis we initially posited at the commencement of the study has been confirmed; higher FIB-4 index values in ACS may indeed correspond to higher peak troponin levels in these patients. This novel association implies that the FIB-4 index could function as a valuable instrument for risk stratification and prognostic evaluation in ACS patients. The identification of this relationship opens new avenues for future research and clinical applications, potentially enhancing the management and outcomes of ACS patients. Second, STEMI, current smoking status, and WBC count were strong predictors of peak troponin levels. In addition, the LVEF was lower in this group.

The elevation of serum AST levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) was first demonstrated in 1954 (14). AST exhibits an increase in blood approximately 3–4 h post-AMI, attaining its peak value within 15–28 h, and subsequently returning to baseline levels within a span of 5 days (15). Recent studies, particularly focusing on patients with ACS, have indicated that maximum AST levels can escalate up to threefold of the upper limit (16). However, in the present study, we computed the FIB-4 index from blood samples obtained in the emergency room. Notably, our findings revealed a correlation between FIB-4 index and the maximum troponin concentration in the patient,

providing valuable insights into the interplay of these parameters. Based on our study, the elevation of AST levels especially during the initial presentation in patients with ACS may have prognostic significance. A study conducted by Moon et al. demonstrated that the examination of AST levels in the emergency department predicted future mortality in patients with STEMI following successful PCI, in alignment with our present study (17).

The primary cause of mortality among individuals with NAFLD, particularly in those experiencing progressing fibrosis, is attributed to CVD. Extensive research, including numerous studies and meta-analyses, has consistently demonstrated various cardiovascular complications associated with NAFLD. These include a heightened carotid intima-media thickness (CIMT), an elevated risk of AMI, impaired endothelial function, cardiomyopathy, arrhythmias, and elevated arterial stiffness. These findings underscore the importance of recognizing and addressing the cardiovascular implications of NAFLD to optimize patient care and outcomes (18). Considering the wealth of existing research, it is plausible to claim that FIB-4 index may indeed serve as a subclinical indicator of atherosclerosis. The FIB-4 index, encompassing PLT, ALT, AST, and age, has been significantly enhanced to predict liver fibrosis (19). In a study by Shah et al., other noninvasive fibrosis markers were found to be inferior to the FIB-4 index in patients with NAFLD (20). Several studies have shown that the FIB-4 index is a good predictor of advanced liver fibrosis in several studies (21). Although the accuracy of this score is moderate for differentiating advanced liver fibrosis, especially in primary care population screening, the negative predictive value of FIB-4 is high. A lower FIB-4 predicted a lower risk of liver and non-liver diseases in recent studies (22). Myocardial ischemia results in necrosis of the heart muscle, which leads to cardiac muscle destruction and causes troponin release, resulting in the deterioration of myocardial function and development of left ventricular dysfunction (23). The gold standard marker for diagnosing ACS is elevated troponin levels, which also provides beneficial information for the prognosis of ACS. Adverse CV events, all-cause mortality, and long- and short-term mortality in patients with ACS have been associated with peak troponin levels in previous studies (24,25). In a recent investigation, a positive correlation was noted between the peak troponin level and the magnitude of LV infarction, whereas a negative correlation was observed with LV EF in STEMI patients (26). Furthermore, higher peak troponin levels in patients presenting with chest pain were found to be associated with unfavorable outcomes (27). Consistent with these findings, the peak troponin level group exhibited a significantly lower LV EF compared to the

other groups. Another meta-analysis involving a large cohort of over 280,000 individuals demonstrated a robust correlation between NAFLD and an increased risk of LV diastolic dysfunction (28). In a study by Schonmann et al., FIB-4 index of 8511 individuals was determined and a higher FIB-4 index showed a higher CVD risk (29). In a study by Barbosa et al. involving 67,273 patients, the FIB-4 index was identified as a potent predictor of major adverse cardiovascular outcomes (12). In a study by Xiong et al., liver fibrosis scores, including the FIB-4 index, were found to be associated with CVD in hypertensive patients (30). It is known that NAFLD is a manifestation of MS in the liver, and its involvement exacerbates the pathogenesis and complications associated with MS (31). In a study conducted by Lee et al., a higher FIB-4 index was associated with a higher risk of coronary artery calcification progression (32). In a prospective study conducted by Liu et al. involving 4003 patients, it was demonstrated that liver fibrosis scores, including the FIB-4 index, had predictive capabilities for an unfavorable prognosis in stable angina pectoris patients undergoing percutaneous coronary intervention (5). In previous studies, no direct association was reported between an increased FIB-4 index and peak troponin level. However, this study revealed for the first time that a higher FIB-4 index independently predicts peak troponin levels in patients with ACS. Patients with NAFLD are more likely to develop atherosclerosis, cardiomyopathy, and arrhythmia, all of which can lead to increased cardiovascular morbidity and mortality. This may be due to various mechanisms, such as low-grade systemic inflammation, oxidative stress, cytokines, and insulin resistance, that can promote atherosclerosis (1,33). As known, the elevation of troponin levels in ACS patients has been associated with in-hospital mortality, arrhythmias, development of heart failure, and an increase in post-discharge bleeding (13,25). Therefore, the correlation between the FIB-4 index and peak troponin levels suggests that the FIB-4 index may also contribute to risk stratification in ACS patients. Furthermore, an elevated FIB-4 index is generally indicative of an increased risk of severe liver fibrosis. A comprehensive review conducted by Targher et al. emphasized that the severity of NAFLD correlates with the risk of CV events and has a substantial long-term impact on both all-cause mortality and CV outcomes among individuals with NAFLD. The review emphasized that in patients with NAFLD, the stage of liver fibrosis is a more significant prognostic marker for CV outcomes compared to other histological features of NAFLD (34).

Contrary to expectations, there were no differences in BMI, HT, DM, or HPL between the two groups. Obesity or a higher BMI, DM, and HPL are essential

components of MS and are strongly correlated with NAFLD. Nevertheless, our study did not reveal any apparent association between a higher BMI and elevated troponin levels. The reason for this inconsistency is currently unknown but may be related to individuals with non-obese or lean NAFLD. In a meta-analysis conducted by Ye et al., approximately 19.2% of NAFLD patients were categorized as lean, whereas 40.8% were classified as non-obese (35). The small size of our study population may have played a role in producing this outcome. In fact, considering that these CV risk factors serve as confounding factors, and despite their similarity in both patient groups, the study's value is heightened by the observation that a higher FIB-4 level predicts an elevated troponin level.

In the present study, STEMI diagnosis, current smoking status, and WBC count were strong indicators of peak troponin levels. High peak troponin levels in STEMI patients are an expected outcome due to trans-mural infarction. In a study by Bhatt et al., a high SYNTAX score with STEMI was associated with a high troponin level and previous aspirin use was associated with a low troponin level, supporting our results (36). In line with our study's findings, Guasti et al. conducted a systematic analysis that demonstrated the predictive power of neutrophils, in combination with other inflammatory markers such as WBC and C-reactive protein, in determining cardiovascular (CV) outcomes (37). Additionally, data from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS) provided further evidence supporting the notion that targeting pro-inflammatory biomarkers with anti-inflammatory medication can reduce the risk of CV events. These findings collectively underscore the importance of inflammation in the pathogenesis of CV diseases and highlight the potential benefits of anti-inflammatory interventions in improving CV outcomes (38). Lifestyle changes that are essential in CAD risk control, including smoking cessation, physical exercise, maintaining appropriate body weight, and a healthy diet, are recommended for the treatment of CAD according to current guidelines (39). In our study, we observed an association between smoking and peak troponin levels. Our study has several limitations that need to be considered. Firstly, the study was conducted at a single center, which may limit the generalizability of the findings to a wider population. The sample size was also relatively small, which could affect the statistical power of the study and limit the ability to detect smaller effect sizes. Another limitation is that blood samples were collected at admission without fasting, which may have influenced the accuracy of lipid profile analysis, as fasting status can impact lipid levels. Furthermore, the study design was observational, which prevents us from establishing causality or determining the temporal

relationship between variables. Future studies with larger sample sizes, multi-center designs, and consideration of fasting status are needed to further validate and generalize the findings of our study. Moreover, we did not utilize imaging modalities or other fibrosis scores, apart from the FIB-4 index, to evaluate patients with NAFLD. Future studies incorporating a larger and more diverse patient population, along with comprehensive assessments of NAFLD using various diagnostic techniques, are warranted to validate and expand upon our findings.

Higher troponin levels in patients with ACS were strongly predicted by a higher FIB-4 index. Owing to its low cost and ease of use, the presence of a higher FIB-4 index may alert clinicians to more preventive actions in patients with ACS.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: HD, EE; Analysis/Interpretation: HD, EE; Data Collection: HD, EE; Writer: HD; Critical Review: HD, EE; Approver: HD, EE

Ethics Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person.

Committee Approval: The ethical approval taken from the Ethics Committee was received from the Rize Governorship Provincial Health Directorate (Ethics Committee:/ Date: 26.05.2023, Approval no E-64960800-799-216481811).

REFERENCES

1. Cao M, Li T, Li Z, et al. A retrospective study on the relationship between fibrosis-4 index and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2022;24(4):643.
2. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol* 2021;56(11):951-963.
3. Cordero A, Escribano D, Quintanilla MA, et al. Prognostic value of liver fibrosis assessed by the FIB-4 index in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76(8):618-625.
4. Gaggini M, Minichilli F, Gorini F, et al. FIB-4 Index and neutrophil-to-lymphocyte-ratio as death predictor in coronary artery disease patients. *Biomedicines.* 2023; 11(1):76.
5. Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Liver fibrosis scoring systems as novel tools for predicting cardiovascular outcomes in patients following elective percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(3):e018869.
6. Mallet V, Parlati L, Vallet-Pichard A, et al. FIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients. *Presse Med (Paris, France : 1983).* 2019;48(12):1484-1488.
7. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, et al. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: An evidence-based update. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(2):283-293.
8. Mingels AM, Gorgels TP, van Dieijen-Visser MP. Cardiac troponin. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(42):A5044.
9. Janorkar S, Koning R, Eltchaninoff H, et al. Relation between serum cardiac troponin I values and severity of clinical, electrocardiographic and quantitative angiographic features in unstable angina. *Indian Heart J.* 1999;51(1):31-34.
10. Yan Z, Liu Y, Li W, et al. Liver fibrosis scores and prognosis in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(11):e13855.
11. Higashiura Y, Tanaka M, Mori K, et al. High fibrosis-4 index predicts the new onset of ischaemic heart disease during a 10-year period in a general population. *Eur Heart J Open.* 2022;2(3):oeac030.
12. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 index can independently predict major adverse cardiovascular events in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(3):453-461.
13. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):958-965.
14. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science (New York, NY).* 1954;120(3117):497-499.
15. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(10):194.
16. Jasiewicz M, Siedlaczek M, Kasprzak M, et al. Elevated serum transaminases in patients with acute coronary syndromes: Do we need a revision of exclusion criteria for clinical trials? *Cardiol J.* 2023;30(5):747-752.
17. Moon J, Kang W, Oh PC, et al. Serum transaminase determined in the emergency room predicts outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who undergo primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):442-447.
18. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol & Hepatol.* 2021;6(11):903-913.
19. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol.* 2006;43(6):1317-1325.
20. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1104-1112.
21. Mózés FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: An individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(5):1006-1019.
22. Ismaiel A, Leucuta DC, Popa SL, et al. Noninvasive biomarkers in predicting nonalcoholic steatohepatitis and assessing liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med.* 2021;63(4):508-518.
23. Giannitsis E, Blankenberg S, Christenson RH, et al. Critical appraisal of the 2020 ESC guideline recommendations on diagnosis and risk assessment in patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(9):1353-1368.
24. Sze J, Mooney J, Barzi F, et al. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations-A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2016;25(3):217-228.
25. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in

- patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140(6):917-927.
26. Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1212-1217.
 27. Ebell MH, White LL, Weismantel D. A systematic review of troponin T and I values as a prognostic tool for patients with chest pain. *J Fam Pract*. 2000;49(8):746-753.
 28. Wijarnpreecha K, Lou S, Panjawatanan P, et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(11):1166-1175.
 29. Schonmann Y, Yeshua H, Bentov I, et al. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):79-85.
 30. Xiong S, Yin S, Deng W, et al. Predictive value of liver fibrosis scores in cardiovascular diseases among hypertensive population. *J Hypertens*. 2023;41(5):741-750.
 31. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901-910.
 32. Lee J, Kim HS, Cho YK, et al. Association between noninvasive assessment of liver fibrosis and coronary artery calcification progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):18323.
 33. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular risk in fatty liver disease: The liver-heart axis-literature review. *Front Med*. 2019;6:202.
 34. Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101215.
 35. Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroentero Hepatol*. 2020;5(8):739-752.
 36. Bhatt HA, Sanghani DR, Lee D, et al. Predictors of peak troponin level in acute coronary syndromes: Prior aspirin use and SYNTAX score. *Int J Angiol*. 2016;25(1):54-63.
 37. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):591-599.
 38. Lorenzatti A, Servato ML. Role of anti-inflammatory interventions in coronary artery disease: Understanding the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Cardiol*. 2018;13(1):38-41.
 39. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.

CHRONIC GASTRITIS IN PEDIATRIC PATIENTS; HELICOBACTER PYLORI OR CELIAC DISEASE?

Çocuk Hastalarda Kronik Gastrit; Helikobakter pilori mi Çölyak mı?

Semih SANDAL¹ 

¹ Division of Pediatric Gastroenterology, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the frequency of *Celiac disease* (CD) and *Helicobacter pylori* (Hp) infection, and the effect of Hp and chronic gastritis on patients with false positive CD serology in our center.

Material and Methods: We included 194 patients who had both stomach and small intestine biopsies and were diagnosed with chronic gastritis, between January 2021 and December 2022 in the study. Patients were divided into two groups: Hp-positive and Hp-negative.

Additionally, we evaluated the frequency and association of Hp in cases who were serologically suspected with CD but whose biopsies were not compatible with celiac disease histopathologically.

Results: *Helicobacter pylori* infection was detected in 76 of 194 gastric biopsies examined (39.1%). Hp positivity was detected in only 15 of 27 patients (55.5%) diagnosed with CD and CD serology was positive in 39 of 194 patients (20.1%), but histopathological changes compatible with CD were detected in only 27 (13.9%).

Conclusion: Although the relationship between chronic gastritis and Hp is clear, the relationship between Hp and CD remains unclear. We believe that studies with larger patient groups investigating Hp virulence and its effect on CD pathophysiology are needed to reveal this relationship.

Keywords: *Celiac disease, Helicobacter pylori, serology, gastritis*

ÖZ

Amaç: Merkezimizde kronik gastrit tanısı alan hastalarda Çölyak hastalığı (ÇH) ve Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu sıklığının, Hp ve kronik gastritin ÇH serolojisinde yanlış pozitiflik üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2021 ile Aralık 2022 tarihleri arasında mide ve ince bağırsak biyopsisi yapılan ve kronik gastrit tanısı alan 194 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar Hp pozitif ve Hp negatif olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca serolojik olarak ÇH şüphesi olan ancak biyopsisi histopatolojik olarak ÇH ile uyumlu olmayan olgularda Hp sıklığı ve aralarındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen 194 mide biyopsisinin 76'sında (%39,1) Hp tespit edildi. 27 olgunun 15'inde (%55,5) Hp saptandı ve aynı zamanda ÇH tanısı kondu. 194 hastanın 39'unda (%20,1) ÇH serolojisi pozitif bulunurken, yalnızca 27'sinde (%13,9) ÇH ile uyumlu histopatolojik değişiklikler saptandı.

Sonuç: Kronik gastrit ile Hp arasındaki ilişki açık olmasına rağmen, Hp ile ÇH arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu ilişkinin anlaşılması için daha geniş hasta gruplarında Hp virülansının ve ÇH patofizyolojisi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *Çölyak hastalığı, Helikobakter pilori, seroloji, gastrit*



Correspondence / Yazışma Adresi:
Division of Pediatric Gastroenterology, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905324657259
Received / Geliş Tarihi: 10.12.2023

Dr. Semih SANDAL
E-mail / E-posta: sandal.semih@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 12.02.2024

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is an autoimmune intestinal disorder, which is suspected to have a genetic basis and is triggered by gluten in susceptible individuals. The global prevalence of CD is estimated to be around 0.7% (ranging from 0.5% to 0.9%), with variations based on ethnicity and geography (1).

Helicobacter pylori (Hp) infection is a common gastrointestinal infection, which causes various diseases, ranging from chronic gastritis to gastric cancer. According to reports from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), the prevalence of Hp infection in the 6-19 age group was reported to be 24.8% in 1996 (2).

The relationship between CD and Hp remains unclear. While some studies suggest a positive correlation between CD and Hp infection, others indicate no significant association (3,4). Interestingly, there are studies proposing a protective role of Hp infection on CD as well (5).

In this study, we aimed to investigate the frequency of CD and Hp in patients diagnosed with chronic gastritis by endoscopy in our center, to examine the impact of Hp on false seropositivity in CD, and to explore the interaction between CD and Hp.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective observational study that was conducted on 194 pediatric patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy and who had both stomach and small intestine biopsies diagnosed with chronic gastritis between January 2021 and December 2022. Plasma total immunoglobulin A (IgA) and anti-tissue transglutaminase IgA (IgA tTG) were used as screening tests for CD. In cases with low IgA levels, anti-tissue transglutaminase IgG (IgG tTG) was employed to control CD seropositivity. Marsh classification was used for histopathological CD diagnosis (6). The diagnosis of Hp was made by histological examination of the stomach biopsy samples. The frequency of Hp gastritis and CD, and the relationship between Hp gastritis and CD were assessed. Statistical analyses were conducted using the Statistica Version 13.3 program. The chi-square test and Fisher exact test were used to compare proportions. The level of significance was set as $p < 0.05$ with a 95% confidence interval.

This study was approved by the Ankara Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee under decision number E.22/1013.

RESULTS

Among 194 patients, 76 (39.2%) were diagnosed with Hp gastritis, and 27 (13.9%) were diagnosed with CD. In the Hp-positive group, 24 out of 76 cases (31.5%)

showed positive celiac serology; however, only 15 cases (19.7%) had small intestine biopsies compatible with CD.

In the Hp-negative group, 15 of 118 patients (12.7%) showed positive celiac serology however only 12 cases (10.1%) had small intestine biopsies consistent with CD. The prevalence of CD was higher in the Hp-positive group than Hp-negative group but there was no statistically significant relationship between them ($p=0.06$).

The false positivity rate in the Hp-positive and Hp-negative groups was found 37.5% and 11.1% respectively ($p=0.215$) (Table 1).

Among the 27 cases with both CD-compatible biopsies and gastritis, 15 cases (55.5%) were Hp-positive.

Table 1: The relationship between Helicobacter pylori and Celiac seropositivity.

Hp +		Hp -	
N (%)		N (%)	
76 (39.2)		118 (60.8)	
Seropositive	Seronegative	Seropositive	Seronegative
24 (31.5)	52 (68.5)	15 (12.7)	103 (87.3)
CD +	CD -	CD +	CD -
15	9	12	3
(19.7)	(11.8)	(10.1)	(2.5)

DISCUSSION

Celiac Disease is an autoimmune intestinal disorder triggered by gluten in genetically susceptible individuals. However it is believed to extend beyond the small intestine, it affects the other segments of the gastrointestinal tract (7). The reason behind this based on assumption that the immune-mediated lymphocytic response to gluten, which plays a role in the pathophysiology of CD, occurs not only in the small intestine of CD patients but also in the gastric epithelium (8).

In a retrospective study evaluating 240 CD children, Levine et al. identified non-Helicobacter pylori-related gastritis in 9.6% of cases (9). Furthermore, in the pathogenesis of the disease, the activation of the structural and acquired immune system in the intestine by gluten leads to enteric inflammation and destruction. So, in sensitive individuals, the increased uptake of luminal enzyme-resistant gluten peptides, elevated production of IL-15 and IFN γ , deamidation and transamidation of gluten, proliferation of TCD4+ cells, and activation of macrophages contribute to both intestinal and extraintestinal inflammatory process (10). Oderda et al. revealed mucosal damage in children with CD to be 29.4% in those with good dietary compliance and 43.5% in the group with poor compliance (11).

Bonaszkievicz et al. found persistent gastritis in 25.4% of children with CD when diagnosed, highlighting its separate occurrence from villous atrophy (12). In our study, 13.9% of patients with diagnosed chronic gastritis had small intestine biopsies compatible with CD, and all patients' small intestine biopsies were consistent with Marsh 3.

The findings enhance the comprehension of the complex nature of CD, indicating that the disease's effects go beyond the small intestine to affect the gastric epithelium. The found correlation between chronic gastritis and CD in our study underscores the necessity for additional research to clarify the complex mechanisms that underlie the association between these conditions.

Therrien et al. determined that the prevalence of chronic gastritis in individuals with CD was 31.3%. Interestingly, the cases with gastritis had higher antibody titers regardless of the extent of villous atrophy. The article suggested that this could be due to having a longer duration of the disease or a potential role of gastric mucosa in gluten-mediated immune reactions (13).

In our study, among 39 patients with positive celiac-specific antibodies, 27 were histopathologically proven CD, and all of these patients had chronic gastritis. Furthermore, a total of six patients presenting with concurrent duodenitis and one patient presenting with bulbitis were identified as possible cases of CD and were further monitored. During follow-up, the antibody titers of four patients became negative which led us to consider the possibility of false antibody positivity in chronic gastritis.

The results of studies on the relationship between Hp and CD in the literature are conflicting. Studies by Nitelim, Ciacci et al., and Rostami et al. emphasized that Hp is less common in individuals with CD (14-16). However, there are also studies supporting the idea that Hp infection has no effect on the occurrence of CD or suggesting a positive association between Hp and CD (3,4).

These contradictory findings highlight the complexity of the interaction between Hp and CD, requiring additional research into the processes that may explain their connection. The presence of chronic gastritis in CD patients, as observed in our study, introduces an additional level of intricacy to this complex association, necessitating further extensive investigation to elucidate the intricate interconnections among these entities.

In our study, the prevalence of CD in those with Hp positive gastritis was found to be 19.7%, whereas it was 10.1% in the negative group but no statistically significant relationship was observed ($p=0.06$). We found the prevalence of false positive CD antibody rate to be 37.5% in Hp-positive cases while it was 11.1% in

Hp-negative cases. However, there was no statistically significant correlation identified ($p=0.215$). This data has prompted us to contemplate the potential occurrence of cross-reactivity between antibodies generated as a result of Hp and antibodies specific to CD or Hp may serve as a mechanism to enhance the immune response against gluten. Nevertheless, the literature on this subject presents conflicting findings, necessitating additional research to arrive at a definitive conclusion. Similarly, there are studies suggesting that gastric pathologies can affect the duodenum, and with colonizing the gastric mucosal epithelium Hp infection leads to the development of duodenitis. Therefore, these studies recommend taking samples from both the stomach and the duodenum in patients with duodenal pathology (17). Our study supports this information.

There are some limitations in our study. Due to the retrospective nature of the investigation, we were unable to validate the false positive findings in a different laboratory and, focus on pediatric participants limited the ability to conduct post-treatment histopathology assessment after dietary and/or Hp elimination.

In conclusion, the prevalence of CD among patients attending hospitals with a variety of symptoms is increasing in the modern world. Due to deteriorating dietary habits and crowded living spaces, gastrointestinal complaints, especially gastritis, are encountered more frequently. Hence, while dealing with patients who are suspected of having CD, it is important to take into account the potential presence of both gastritis and Hp, and vice versa, for individuals who have dyspeptic complaints. On the other hand, we believe that bulb and duodenum materials should be sampled during upper gastrointestinal endoscopies. Furthermore, especially in patients with low levels of celiac-specific antibody titers, it is essential to consider the non-celiac causes. So, to get a conclusive determination, it is needed to investigate the virulence of Hp and the pathogenesis of CD in larger cohorts of patients, with a longer period of observation.

Conflict of Interest: The author have indicated no conflicts of interest regarding the content of this article.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: SS; Analysis/Interpretation: SS; Data Collection: SS; Writer: SS; Critical Review: SS; Approver: SS.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Ankara Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee under decision number E.22/1013

REFERENCES

1. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-836.
2. Staat MA, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Kaslow RA. A population-based serologic survey of Helicobacter pylori infection in children and adolescents in the United States. *J Infect Dis.* 1996;174(5):1120-1123.
3. Konturek P, Karczewska E, Dieterich W, Hahn E, Schuppan D. Increased prevalence of Helicobacter Pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3682-3683.
4. Jozefczuk J, Bancerz B, Walkowiak M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in pediatric celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2031-2035.
5. Ciacci C, Squillante A, Rendina D, et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1283-1287.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-676.
7. Gabrieli D, Ciccone F, Capannolo A, et al. Subtypes of chronic gastritis in patients with celiac disease before and after gluten-free diet. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(6):805-810.
8. Hayat M, Arora D, Dixon M, Clark B, O'Mahony S. Effects of Helicobacter pylori eradication on the natural history of lymphocytic gastritis. *Gut.* 1999;45(4):495-498.
9. Levine A, Domanov S, Sukhotnik I, Zangen T, Shaoul R. Celiac-associated peptic disease at upper endoscopy: How common is it? *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(12):1424-1428.
10. Aaron L, Torsten M, Patricia W. Autoimmunity in celiac disease: Extra-intestinal manifestations. *Autoimmun Rev.* 2019 Mar;18(3):241-246.
11. Oderda G, Forni M, Morra I, Tavassoli K, Pellegrino P, Ansaldi N. Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16(2):172-177.
12. Banaszkiewicz A, Banasiuk M, Szaflarska-Popławska A, Mantei A, Albrecht P. Letter: Gastritis in pediatric patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(9):1003-1004.
13. Therrien A, Bernard G, Hetu PO, Bouin M. Letter: The coeliac stomach - a significant increase in tissue transglutaminase antibodies is associated with gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1285-1286.
14. Ciacci C, Squillante A, Rendina D, et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1283-1287.
15. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(12):850-854.
16. Rostami Nejad M, Rostami K, Yamaoka Y, et al. Clinical and histological presentation of Helicobacter pylori and gluten-related gastroenteropathy. *Arch Iran Med.* 2011;14(2):115-118.
17. Destek S, Gül VO. The relationship between nonspecific duodenitis and gastritis with helicobacter pylori. *Acibadem Uni Health Sci J.* 2020(3):505-509.

MÜZİK DESTEKLİ ANIMSAMA TERAPİSİNİN DEMANSLI YAŞLI BİREYLERİN BİLİŞSEL FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME VE META ANALİZ PROTOKOLÜ

The Effect of Music Assisted Reminiscence Therapy on the Cognitive Functions of Elderly Individuals with Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis Protocol

Tuğçe KAPLAN UYAN¹ Elif AŞIK² İlkay KESER³

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Psikiyatri Hemşireliği ABD, ISPARTA, TÜRKİYE

² Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Psikiyatri Hemşireliği ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

³ Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Psikiyatri Hemşireliği ABD, ANTALYA/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Demanslı bireylere uygulanan müzik destekli anımsama terapisinin (MDAT), bilişsel işlevler üzerine etkisinin araştırılacağı sistematik derleme ve meta analiz çalışmasının protokolünün sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, MDAT'ın demanslı yaşlı bireylerin bilişsel fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar sistematik olarak incelenecektir. Literatür tarama ve çalışmaların seçimi gibi süreçlerde rehber olarak sistematik derleme ve meta analiz çalışmaları için hazırlanmış olan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* kontrol listesi kullanılacaktır. Araştırmanın verileri literatürde yayınlanmış çalışmalardan elde edileceği için etik kurul onayına gerek duyulmamıştır. Arama dizeleri; "Wiley Online Library, Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCOhost CINAHL Compete ve Cochrane Library" veri tabanlarında taranacaktır. Literatür taraması, İngilizce dilinde, yıl sınırlaması yapılmadan, 16 Ocak 2024 tarihine kadar gerçekleştirilecektir. Tarama iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak yürütülecektir. Üçüncü araştırmacı işlemin doğruluğunu kontrol edecek ve uzlaşma sağlanamayan veriler için uzman görüşü verecektir. Dâhil edilen çalışmalar Cochrane ROB-2 aracı kullanılarak değerlendirilecektir. Veri ayıklama sürecinde incelenen çalışmalar iki araştırmacı tarafından incelenip ayıklanacak ve ilgili forma kaydedilecektir. Kodlayıcı güvenilirliği ve değerlendiriciler arası uyumu belirlemede Cohen's Kappa istatistiği için SPSS sürüm 22.0 paket programından faydalanılacaktır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre müzik destekli anımsama terapisinin etkinliğini değerlendirmek için ilgili çalışma sonuçları (örneğin ruh sağlığındaki değişiklikler) üzerinde meta-analiz gerçekleştirilecektir. Eğer meta-analiz mümkün değilse, sonuçlar sistematik derleme olarak raporlanacaktır.

Bulgular: Literatürde farklı müdahaleler olan müzik ve anımsama terapilerinin yaşlı bireylerde bilişsel işlevleri iyileştirdiği belirtilmektedir. Müzik destekli anımsama terapilerinin de benzer şekilde demanslı yaşlı bireylerin bilişsel işlevlerini iyileştireceği düşünülmektedir.

Sonuç: Bu sistematik derlemeden elde edilen bulgular, araştırmacılar için müdahale programlarının geliştirilmesi ve uygulanmasına yol gösterici olacaktır. Bu kapsamda birlikte uygulanan müzik destekli anımsama terapisi müdahalesinin özelliklerini ve etkinliğini belirleyecek olan bu çalışmanın bulguları, demanslı yaşlılarda bilişsel işlevleri iyileştirmeye yönelik çözüm sunma potansiyeline sahiptir.

ABSTRACT

Objective: It is aimed to present the protocol of a systematic review and meta-analysis study that will investigate the effects of music-assisted reminiscence therapy (MART) applied to individuals with dementia on cognitive functions.

Material and Methods: In this study, randomized controlled studies evaluating the effect of music-assisted reminiscence therapy on the cognitive functions of elderly individuals with dementia will be systematically examined. The Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols checklist, prepared for systematic review and meta-analysis studies, will be used as a guide in processes such as literature scanning and selection of studies. Since the data of the research will be obtained from studies published in the literature, ethics committee approval was not required. Search strings; It will be searched in "Wiley Online Library, Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCOhost CINAHL Compete and Cochrane Library" databases. The literature published in English language will be included in the review, without year limitation, until January 16, 2024. The screening will be conducted independently by two researchers. The third researcher will check the accuracy of the transaction and provide expert opinion on data on which consensus cannot be reached. Included studies will be evaluated using the Cochrane ROB-2 tool. During the data extraction process, the studies examined will be examined and sorted by two researchers and recorded in the relevant form. SPSS version 22.0 package program will be used to determine coder reliability and inter-rater agreement for Cohen's Kappa statistics. Based on the results obtained from the studies, a meta-analysis will be performed on relevant study results (e.g. changes in mental health) to evaluate the effectiveness of MART. If meta-analysis is not possible, results will be reported as a systematic review.

Results: It is stated in the literature that music and reminiscence therapy improves cognitive functions in elderly individuals. It is thought that music-assisted reminiscence therapy will similarly improve the cognitive functions of elderly individuals with dementia.

Conclusion: The findings from this systematic review will guide researchers in the development and implementation of intervention programs. In this context, the findings of this study, which will determine the characteristics and effectiveness of the MART intervention applied together, have the potential to provide solutions to improve cognitive functions in elderly people with dementia.

Anahtar Kelimeler: Anımsama terapisi, bilişsel işlev, demans, müzik

Keywords: Reminiscence therapy, cognitive function, dementia, music



Yazışma Adresi / Correspondence:

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Psikiyatri Hemşireliği ABD,

ISPARTA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905065594560

Geliş Tarihi / Received: 12.12.2023

Arş.Gör. Tuğçe KAPLAN UYAN

E-posta / E-mail: tkaplan949494@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 27.03.2024

GİRİŞ

Yaşlanma, doğumla başlayan ve ölüme kadar süren bir yaşam boyu büyüme ve gelişme sürecidir (1). Birleşmiş Milletler 60 yaş ve üzerini yaşlı kabul ederken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 65 yaş ve üzerini yaşlı kabul etmektedir. Bununla birlikte DSÖ, dünyadaki yaşlı nüfus oranının giderek arttığını ve 2030 yılına gelindiğinde dünyadaki her altı kişiden birinin 60 yaş ve üzerinde olacağını belirtmektedir (2,3). Yaşlı nüfusun artmasıyla, yaşlı bireylerde görülen sorunlar ön plana çıkmaktadır. Yaşlanma sürecinde görülen fiziksel, sosyal ve psikolojik değişimler yaşlı sağlığını olumsuz etkileyebilmekte ve nörokognitif bozuklukların görülmesine neden olabilmektedir (4,5). Bu nedenle sağlıklı yaşlanma, dünya çapında önemli bir konudur (6).

Yaşlılarda en sık görülen nörokognitif bozukluklardan birisi demanstır (4). Demans, merkezi sinir sisteminin (MSS) hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı, deliryum olmaksızın, birden fazla kognitif alanın bozulduğu bir patolojidir. Kognitif alanın bozulmasına bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin etkilendiği ve eski düzeyde sürdürülemediği, kalıcı ve sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur. Bilişsel işlevlerde azalma, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış değişiklikleri ile karakterizedir (7). Demanslı yaşlı bireylerin bilişsel işlevlerindeki gerilemeler nedeniyle kendilerinin ve ailelerinin yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmektedir (8). Bu nedenle yaşlı yetişkinlerin sağlık durumu ve sağlığın geliştirilmesi konuları kritik öneme sahiptir (6). Farmakolojik tedavilerin yaşlı bireylerde istenen etkisinin dışında istenmeyen etkilerinin de olabileceği bilinmektedir (9). Bu nedenle demanslı yaşlı bireylerde yaşam kalitesini artırmak için kognitif fonksiyonları iyileştirmeye yönelik farklı farmakolojik olmayan müdahaleler uygulanmaktadır (10). Bu müdahalelerden birisi de anımsama terapisi. Anımsama, her yaşta insanda meydana gelebilecek, geçmişini hatırlama eylemi veya süreci olarak tanımlanmaktadır. İnsanlar geçmişleri hakkında başkalarıyla konuştuklarında, yalnızca zaman içinde kendileriyle ilgili olaylar arasındaki ilişkilerde neye inandıkları ve değer verdikleri hakkında derinlemesine düşünmek veya iç gözlem yapmakla kalmaz, aynı zamanda başkalarından girdi alarak ve fikir alışverişi sağlayarak kişilerarası bir bağlamı yeniden inşa edebilmektedir. Bu süreç kişisel kimliğin geliştirilmesine, sürdürülmesine veya yeniden yapılandırılmasına katkıda bulunmaktadır (11). Anımsama terapisi, demans bakımında sıklıkla kullanılan ve çeşitli destekleyici materyaller kullanılarak geçmiş faaliyetler, olaylar ve deneyimler hakkında çağrışıma ve tartışmaya dayanan psikososyal bir müdahaledir (12). Farklı bilişsel düzeydeki yaşlılara uygulanabilen bu müdahale, insanların hayatlarındaki

geçmiş anılardan yararlandığı için demansta sıklıkla kullanılan kişi merkezli bakım sağlayabilen ve güçlü yönleri odaklanan bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (13).

Anımsama terapisinde kullanılan temalar ve materyaller kültüre özgü hale getirilerek uygulanabilmektedir (14). Ancak genel olarak terapi sürecinde video, resim ya da çeşitli eşya/nesnelere geçmiş ile bağ kurabilmek ve anımsamayı kolaylaştırmak için kullanılmaktadır (12). Bununla birlikte, müzik de, duygusal tepkileri uyandırma özelliği nedeniyle otobiyografik anıların (özellikle de yıllar öncesinden kalma eski anılar) hatırlanması için bir tetikleyici olarak kullanılabilir (15). Müzik destekli anımsama terapisi (MDAT), otobiyografik anıların hatırlanmasını ve kişinin yaşamının ve deneyimlerinin anlamının terapötik olarak yeniden çerçevelenmesini teşvik etmek ve artırmak için müziğin herhangi bir biçimde kullanılmasını içermektedir (16). MDAT'ın bilişsel uyarım sağlayarak bilişsel işlevleri iyileştirdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (17-19). Aynı zamanda müzik ve anımsama terapisinin birlikte kullanıldığı ve bilişsel işlevler üzerinde farklı etkilerin ortaya konduğu çalışmalar mevcuttur (20,21). MDAT'ın demanslı yaşlılarda bilişsel işlevlere etkisinin değerlendiren meta-analiz mevcut değildir. Bu nedenle çalışmada, MDAT'ın demansı olan bireylerin bilişsel işlevleri üzerindeki etkisinin kanıt düzeyinde araştırılması için planlanan sistematik derleme ve meta analiz çalışmasının protokolünü sunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılması planlanan bu sistematik derleme için Uluslararası Prospektif Sistematik Derleme Kaydı (PROSPERO) alınmıştır (PROSPERO ID: CRD42023488391). Literatür tarama ve çalışmaların seçimi gibi süreçlerde rehber olarak sistematik derleme ve meta analiz çalışmaları için hazırlanmış olan *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) kontrol listesi kullanılacaktır. Araştırmanın verileri literatürde yayınlanmış çalışmalardan elde edileceği için etik kurul onayına gerek duyulmamıştır. Bu adımlar araştırmanın güvenilirliğini ve şeffaflığını artırmak amacıyla literatürle uyumlu şekilde izlenmiştir (22).

Araştırma Soruları

1. MDAT nasıl yapılandırılmış/uygulanmıştır?
2. MDAT oturum ya da görüşme temaları nelerdir?
3. MDAT'da müziğin kullanım biçimi nasıldır?
4. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde hangi ölçüm araçları kullanılmıştır?
5. MDAT sonrasında bilişsel işlevlerde ne tür değişimler olmuştur?

Uygunluk Kriterleri

Uygunluk kriterleri, hem dâhil edilme hem de hariç tutulma kriterlerinden oluşmaktadır. Araştırmaya dâhil edilmesi planlanan çalışmaların dâhil edilme kriterleri PICOS'a (P: *Population*-katılımcılar, I: *Interventions*-müdahaleler, C: *Comparisons*-karşılaştırma grupları, O:

Outcomes-sonuçlar, S: *Study designs*- çalışma desenleri) göre belirlenmiştir. Belirlenen dâhil edilme kriterleri Tablo 1'de ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. Dâhil edilme kriterlerini karşılamayan makaleler ve gri literatür hariç tutulacaktır.

Tablo 1: Dâhil edilme kriterleri.

P: <i>Population</i> -Katılımcılar	Demansı olan 60 yaş üstü yaşlı bireyler
I: <i>Interventions</i> -Müdahaleler	Müdahale grubuna müzik destekli anımsama terapisi kullanılan çalışmalar
C: <i>Comparisons</i> -karşılaştırma grupları- <i>Karşılaştırma grupları</i>	Rutin bakım veya müzik temelli anımsama terapisi dışındaki müdahaleler
O: <i>Outcomes</i> -Sonuçlar	Bilişsel işlevlerdeki değişiklikler (dikkat, dil, hafıza, algı, akıl yürütme, problem çözme, zeka, yaratıcılık)
S: <i>Study designs</i> - Çalışma desenleri	Randomize kontrollü çalışmalar (İngilizce yayınlanan ve tam metnine ulaşılabilen).

Arama Stratejisi

Arama terimlerimiz 'demanslı yaşlılar', 'müzik ve anımsama terapisi' ve 'bilişsel işlevler' olmak üzere üç kavrama odaklanmaktadır. Taramalarda kullanılacak olan arama terimleri ve dizeleri MeSH terimleri kullanılarak PICOS formatında oluşturulmuştur (Tablo 2). Ancak 'reminiscence' ile ilgili terimler, MeSH terimleri içinde bulunmamaktadır. Bu nedenle literatürde yoğunlukla kullanılan 'reminiscence', 'reminiscence therapy' ve 'reminiscence intervention' terimleri tercih edilmiştir (23,24). Arama dizeleri; "Wiley Online Library, Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCOhost CINAHL Compete ve Cochrane

Library" veri tabanlarında taranacaktır. Literatür taraması, İngilizce dilinde, yıl sınırlaması yapılmadan, 16 Ocak 2024 tarihine kadar gerçekleştirilecektir. Konu ile ilgili daha önce yapılan sistematik derlemelerin kaynakçaları da incelenecek olup veri tabanı taramalarına ek olarak dâhil edilen makalelerin referans listeleri de manuel olarak taranacaktır. Tarama iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak yürütülecektir. Üçüncü araştırmacı işlemin doğruluğunu kontrol edecek ve uzlaşma sağlanamayan veriler için uzman görüşü verecektir.

Tablo 2: Tarama yapılarken kullanılan tarama dizinleri.

Population	('dementia'[MeSH] OR 'elderly'[MeSH] OR 'older adult'[MeSH] OR 'aged'[MeSH] OR 'senior'[MeSH] OR 'geriatric'[MeSH])
Intervention	('music'[MeSH] OR 'music therapy'[MeSH] OR 'art'[MeSH] OR 'art therapy'[MeSH] OR 'reminiscence'[TIAB] OR 'reminiscence therapy'[TIAB] OR 'reminiscence intervention'[TIAB])
Comparison	-
Outcomes	('cognitive'[MeSH] OR 'cognition'[MeSH] OR 'cognitive function'[MeSH] OR 'cognitive impairment'[MeSH] OR 'cognitive dysfunction'[MeSH])
Study design	-

Çalışma Seçimi

Aramalar tamamlandıktan sonra farklı veri tabanlarından ulaşılan makaleler EndNote X8 programına aktarılacak ve tekrar eden çalışmalar (duplikasyonlar) belirlenecektir. Araştırmaların başlıkları ile özeti arama terimleri doğrultusunda iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak gözden geçirilecektir. Elde edilen veriler karşılaştırılacak ve araştırmaya dâhil edilecek olanlar birlikte belirlenecektir. Çalışmadaki üçüncü araştırmacı ise işlemin doğruluğunu ve detaylarını kontrol edecek olup,

aynı zamanda iki araştırmacı arasındaki kararsız kalan veriler için uzman görüşü verecektir. Raporlandırma sürecinde de üçüncü araştırmacı, dış hakem olarak katkı sağlayacaktır. Dâhil edilmeyecek olan makalelerin dâhil edilmeme nedenleri PRISMA akış şemasına ayrıntılı olarak kaydedilecek ve raporlanacaktır. İncelenen çalışmalar dâhil edilme kriterine göre düzenlenmiş veri kayıt formuna araştırmacılar tarafından bağımsız olarak kaydedilecektir. Ardından tarama yapan bağımsız araştırmacılar tarama ve seçim sonuçlarını karşılaştıracaklardır. Karşılaştırmalarda fikir ayrılıkları

olursa yüz yüze görüşmeler ile nihai veri tabanı oluşturulacaktır. Daha sonra ayrıntılı inceleme için tam metin makaleler elde edilecektir. Bu süreçten hariç tutulan makaleler de, özellikle tarama yapan bağımsız araştırmacılar arasında bir tutarsızlık olması durumunda, dikkatle kaydedilecek ve incelenecektir. Makale havuzunun son hali belirlendikten sonra bu makalelerin referans listesi incelenecek ve dâhil edilme kriterlerini sağlayan makaleler çalışmaya dâhil edilecektir.

Çalışmaların Kalitesinin Değerlendirmesi

Sistemik derlemeye dâhil edilecek olan çalışmaların yanlılık riski, *Cochrane Collaboration*'ın Yanlılık Riski Değerlendirme Aracı ile (ROB-2) ile iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirilecektir (25). Bu kriterlere göre çalışmaların yanlılık riski düşük (+), belirsiz (!) ve yüksek (-) olmak üzere üç düzeyde değerlendirilecektir (26). İnceleme sürecini kolaylaştırmak için ROB-2 değerlendirme şablonu kullanılacaktır (27).

Verilerin Analizi

Veri ayıklama sürecinde incelenen çalışmalar iki araştırmacı tarafından incelenip ayıklanacak ve ilgili forma kaydedilecektir. Kodlayıcı güvenilirliği ve değerlendiriciler arası uyumu belirlemede Cohen's Kappa istatistiği için SPSS sürüm 22.0 paket programından faydalanılacaktır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre MDAT'ın etkinliğini değerlendirmek için ilgili çalışma sonuçları (örneğin ruh sağlığındaki değişiklikler) üzerinde meta-analiz gerçekleştirilecektir. Eğer meta-analiz mümkün değilse, sonuçlar sistematik derleme olarak raporlanacaktır. Meta analiz sürecinde, incelenecek olan çalışmaların örneklem büyüklükleri homojenlik açısından incelenecek olup örneklem homojen ise 'sabit etki modeli', heterojen ise 'rastgele etki modeli' seçilecektir (28). Meta analiz sonucunda bulgular etki büyüklüğü, alt ve üst limit aralıkları, sabit veya rastgele etki modeli değerleri (gerekçeleriyle), yayın yanlılığı incelenecek ve moderatör etki analizlerine tabi tutulacaktır (29). Araştırmada çalışma grubunun verileri "Review Manager Versiyon 4" (RevMan 4) meta-analiz programı ile analiz edilecektir (30). Çalışma sürecine ilişkin akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Demans hafızayı, düşünmeyi ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini etkileyen çeşitli hastalıklar için kullanılan bir terimdir. Dünya Sağlık Örgütüne göre dünya çapında 55 milyondan fazla insan demans hastası bulunmaktadır ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka görülmektedir. Demans, küresel olarak yaşlı insanlar arasında engelliliğin ve bağımlılığın en önemli nedenlerinden biridir (31). Çünkü demansta bilişsel işlevlerde gerilemeler meydana gelmekte ve bu durum

demanslı yaşlının yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (32). Bu kapsamda demanslı yaşlı bireylerde bilişsel işlevlerin geliştirilmesi yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önemlidir.



Şekil 1: Çalışma akış şeması

Literatürde, müzik ve anımsama terapisinin demansı olan yaşlılarda bilişsel işlevleri iyileştirdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (33-38). Aynı zamanda müzik ve anımsama terapisinin birlikte kullanıldığı ve bilişsel işlevler üzerinde farklı etkilerin ortaya konduğu çalışmalar mevcuttur (39,40). Tz-Han ve arkadaşları 4 hafta boyunca haftada iki kez uyguladıkları 60 dakikalık anımsama müzik terapisinin depresif belirtileri azalttığı ve bilişsel işlevleri etkilemediğini belirtmiştir (40). Benzer şekilde Mahendran ve arkadaşları da çalışmalarında MDAT'ın bilişsel işlevleri etkilemediğini saptamışlardır (18). Ancak Takahashi ve Matsushita, haftada bir gün yaklaşık bir saat olacak şekilde, yaşlıların en sevdiği ve anıları ile ilişkili olan şarkıları piyano eşliğinde uyguladıkları MDAT'ın hatırlama ve ezberlemeyi olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir (21). Kelly ve Ahessy, MDAT'ın demanslı yaşlıların ruhsal durumu üzerine etkisini araştırdıkları karma yöntem araştırmalarının sonucunda MDAT'ın bilişsel uyarımı teşvik ettiğini ifade etmişlerdir (20). Literatürde müdahalenin etkinliğine yönelik farklılıkların bulunması dikkat çekmiştir. Bu kapsamda sistematik derlemenin amacı, MDAT'ın demanslı yaşlı bireylerin bilişsel işlevleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Bu amaç doğrultusunda, çalışmaya dâhil edilecek makalelerde; müdahalenin uygulanma sıklığı, süresi, müziğin kullanılış biçimi, bilişsel işlevleri değerlendiren ölçüm araçlarının neler olduğu ve müdahalenin bilişsel işlevlere etkisi araştırılacaktır.

Literatürde yer alan MDAT müdahalelerine ek olarak, bu sistematik derlemeden elde edilen bulgular,

araştırmacılar için müdahale programlarının geliştirilmesi ve uygulanmasına yol gösterici olacaktır. Çalışmamızın, demanslı yaşlıların bilişsel işlevlerinin iyileştirilmesi konusunda bakım veren aile üyeleri ve sağlık çalışanlarına farkındalık kazandırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu sistematik derleme çalışmasının sonuçları, MDAT'ın demanslı bireylerin bilişsel işlevleri üzerine etkisine dair kanıtların belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu kapsamda birlikte uygulanan MDAT müdahalesinin özelliklerini ve etkinliğini belirleyen bu çalışmanın bulguları, demanslı yaşlılarda bilişsel işlevleri iyileştirmeye yönelik çözüm sunma potansiyeline sahiptir.

Çatışma Beyanı: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: TKU, EA, İK; Analiz/Yorum: TKU, EA; Veri Sağlama: TKU, EA; Yazım: TKU, EA, İK; Gözden Geçirme ve Düzeltme: TKU, EA, İK; Onaylama: TKU, EA, İK

Destek ve Teşekkür Beyanı: Bu çalışmanın yapılabilmesi için hiçbir kurum veya kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik kurul onamı: Bu çalışma bir sistematik derleme protokol çalışması olduğu için etik kurul onamı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Chalise HN. Aging: Basic concept. *Am J Biomed Sci Res.* 2019;1(1):8-10.
2. United Nations (UN). Accessed date/ Erişim tarihi: 20 Mart 2024: <https://www.un.org/en/UN-system/ageing>.
3. World Health Organization (WHO). Accessed date/ Erişim tarihi: 19 Mart 2024: <https://digitallibrary.un.org/record/3846855/files/WorldPopulationAgeing2019Highlights.pdf>
4. Aslan M, Hocaoglu Ç. Yaşlanma ve yaşlanma dönemiyle ilişkili psikiyatrik sorunlar. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg.* 2017;7(1):53-62.
5. Keskin A, Uncu G, Tanburoglu A, Adapınar D. Yaşlanma ve yaşlılıkla ilgili nörolojik hastalıklar. *Osmangazi Tıp Derg.* 2016;38(1):75-82.
6. Demirtaş Ş, Güngör C, Demirtaş RN. Sağlıklı yaşlanma ve fiziksel aktivite: Bireysel, psikososyal ve çevresel özelliklerin buna katkısı. *Osmangazi Tıp Derg.* 2017;39(1):100-108.
7. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia. *JAMA.* 2019;322(16):1589-1599.
8. Martyr A, Nelis SM, Quinn C, et al. Living well with dementia: A systematic review and correlational meta-analysis of factors associated with quality of life, well-being and life satisfaction in people with dementia. *Psychol Med.* 2018;48(13):2130-2139.
9. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine use in older adults: Dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1632-1639.
10. Bozkurt C, Karadakovan A. Alzheimer hastalarında kullanılan ilaç dışı tedavi yöntemleri. *Ordu Üniv Hemş Çaliş Derg.* 2020;3(3):329-337.
11. Cotelli M, Manenti R, Zanetti O. Reminiscence therapy in dementia: A review. *Maturitas.* 2012;2(3):203-205.
12. Yen HY, Lin LJ. A systematic review of reminiscence therapy for older adults in Taiwan. *J Nurs Res.* 2018;26(2):138-150.
13. Macleod F, Storey L, Rushe T, McLaughlin K. Towards an increased understanding of reminiscence therapy for people with dementia: A narrative analysis. *Dementia.* 2021;20(4):1375-1407.
14. Diwan S, Eliazar A, Pham D, Fuentes M. Evaluation of a culturally adapted reminiscence therapy intervention: Improving mood, family and community connectedness in Spanish and Vietnamese speaking older adults. *Transcult Psychiatry.* 2023;60(6):973-984.
15. Krumhansl CL. Music: A link between cognition and emotion. *Curr Dir Psychol Sci.* 2002;11(2):45-50.
16. Engelbrecht R, Bhar S, Ciorciari J. Planting the SEED: A model to describe the functions of music in reminiscence therapy. *Complement Ther Clin Pract.* 2021;44:101441.
17. Istvandy L. Combining music and reminiscence therapy interventions for wellbeing in elderly populations: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;28:18-25.
18. Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, et al. Art therapy is associated with sustained improvement in cognitive function in the elderly with mild neurocognitive disorder: Findings from a pilot randomized controlled trial for art therapy and music reminiscence activity versus usual care. *Trials.* 2018;19(1):1-10.
19. Ferreira LDA. Musiquence: Design, implementation and validation of a customizable music and reminiscence cognitive stimulation platform for people with dementia (thesis). Portugal. Universidade de Nova de Lisboa; 2020.
20. Kelly L, Ahessy B. Reminiscence-focused music therapy to promote positive mood and engagement and shared interaction for people living with dementia: An exploratory study. *Voices.* 2021;21(2):1-27.
21. Takahashi T, Matsushita H. Long-term effects of music therapy on elderly with moderate/severe dementia. *J Music Ther.* 2006;43(4):317-333.
22. Xu C, Cheng LL, Liu Y, Jia PL, Gao MY, Zhang C. Protocol registration or development may benefit the design, conduct and reporting of dose-response meta-analysis: Empirical evidence from a literature survey. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19:1-10.
23. Shin E, Kim M, Kim S, Sok S. Effects of reminiscence therapy on quality of life and life satisfaction of the elderly in the community: A systematic review. *BMC Geriatrics.* 2023;23(1):420.
24. Xu L, Li S, Yan R, Ni Y, Wang Y, Li Y. Effects of reminiscence therapy on psychological outcome among older adults without obvious cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2023;14:1-11.
25. Cochrane. Accessed date/ Erişim tarihi: 15 Mart 2024: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.
26. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
27. ROB-2. Accessed date/ Erişim tarihi: 15 Mart 2024: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
28. Benligül EM, Bektaş M, Arslan G. Meta-analizi anlamak ve yorumlamak: Hemşireler için öneriler. *DEUHEFED.* 2022;15(1):86-98.
29. Kürü SA. Meta-analiz. *PAUSBED.* 2021;(42):215-229.
30. Aslan ÖŞ, Şen S, Terzi R. RevMan ile meta-analiz. *DEÜ Buca Eğit Fak Derg.* 2023;56:436-462.
31. World Health Organization (WHO). Accessed date/ Erişim tarihi: 15 Mart 2024: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

32. Wang N, Xu H, West JS, et al. Association between perceived risk of Alzheimer's disease and related dementias and cognitive function among US older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023;115:105126.
33. Cheung DSK, Lai CKY, Wong FKY, Leung MCP. The effects of the music with movement intervention on the cognitive functions of people with moderate dementia: A randomized controlled trial. *Aging Ment Health.* 2018;22(3):306-315.
34. Ito E, Nouchi R, Dinet J, Cheng CH, Husebø BS. The effect of music-based intervention on general cognitive and executive functions, and episodic memory in people with mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *Healthcare.* 2022;10(8):1462.
35. Bugos JA, Lu L, Chen L, Torres MR, Gbadamosi AA. The effects of active music interventions on cognitive function and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Musicae Scientiae.* 2023;28(1):112-130.
36. Huang HC, Chen YT, Chen PY et al. Reminiscence therapy improves cognitive functions and reduces depressive symptoms in elderly people with dementia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(12):1087-1094.
37. Cammisuli DM, Cipriani G, Giusti EM, Castelnuovo G. Effects of reminiscence therapy on cognition, depression and quality of life in elderly people with Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2022;11(19):5752.
38. Saragih ID, Tonapa SI, Yao CT, Saragih IS, Lee BO. Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2022;29(6):883-903.
39. Cunningham S, Brill M, Whalley JH et al. Assessing wellbeing in people living with dementia using reminiscence music with a mobile app (Memory Tracks): A mixed methods cohort study. *J Healthc Eng.* 2019;2019:1-10.
40. Tz-Han L, Wan-Ru W, Chen IH, Hui-Chuan H. Reminiscence music intervention on cognitive, depressive, and behavioral symptoms in older adults with dementia. *Geriatr Nurs.* 2023;49:127-132.

ALARMING PREVALENCE OF POOR SLEEP AND ANXIETY IN MEDICAL STUDENTS

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yetersiz Uyku ve Anksiyete Yaygınlığı Endişe Verici

İsa YEŞİLYURT¹  Soner BİTİKTAŞ¹ 

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kafkas University, KARS, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Anxiety and sleep disorders have been reported to be common in medical students. This study aimed to determine the frequency of poor sleep quality and anxiety symptoms in medical students. Moreover, to reveal the relationship between sociodemographic characteristics, lifestyle data, perceptions of professional future, academic performance with anxiety, and sleep quality.

Material and Methods: A total of 225 participants enrolled in the first through fifth years of education in Kafkas University's Faculty of Medicine in the 2022-23 academic year participated in the study. Participants were asked to complete a questionnaire encompassed sociodemographic data, lifestyle information that may affect sleep, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scale. Statistical analyses were performed with R Statistical Software (v4.2.2; R Core Team 2022).

Results: It was found that 76% of the participants had poor sleep quality according to the PSQI, while 31.56% of the participants had GAD-7 scores of 10 or above. There was a relationship between the poor sleep quality and anxiety of the participants ($p < 0.001$). Academic performance was not found to be significantly associated with poor sleep quality or anxiety. Most of the participants with anxiety were related to their future professional careers, and the academic performances of participants who indicated such anxiety were higher than others.

Conclusion: This study has revealed that anxiety levels are high and sleep disturbances are very common among medical students. Most of the students' anxiety was related to their professional careers, and the academic performances of the participants who indicated such anxiety were higher.

Keywords: Sleep quality, academic performance, student, anxiety, anxiety disorders

ÖZ

Amaç: Tıp fakültesi öğrencilerinde anksiyete ve uyku bozuklukları sık görüldüğü raporlanmıştır. Bu çalışmanın amacı; öğrencilerde kötü uyku kalitesinin, anksiyete semptomlarının sıklığının belirlenmesidir. Ayrıca, sosyodemografik özellikler, yaşam tarzı verileri, mesleki gelecek algıları, akademik performans ile anksiyete ve uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2022-23 akademik yılında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim gören 1-5. sınıflar arasındaki toplam 225 katılımcı katılmıştır. Katılımcılara sosyodemografik verileri, uykuyu etkileyebilecek yaşam tarzı bilgileri, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeği yöneltildi. İstatistiksel analizler R istatistik yazılımı kullanılarak (v4.2.2; R Core Team 2022) yapıldı.

Bulgular: Katılımcıların %76'sında PUKİ ölçeğine göre kötü uyku kalitesi vardı. Katılımcıların %31.56'sının YAB-7 puanı 10 ve üzerindedir. Katılımcılarda kötü uyku kalitesi ve anksiyete arasında bir ilişki bulundu ($p < 0.001$). Akademik performansın kötü uyku kalitesi ve anksiyete ile ilişkisiz olduğu görüldü. Gönüllülerin kaygılarının çoğu mesleki kariyerleriyle ilgili olup, bunu belirten katılımcıların akademik puanlarının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada tıp öğrencilerinde kaygı düzeylerinin yüksek olduğu ve uyku bozukluğunun çok yaygın olduğu görülmüştür. Öğrencilerin kaygılarının çoğunun mesleki kariyerleriyle ilgili olduğu ve bunu belirten katılımcıların akademik puanlarının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Uyku kalitesi, akademik performans, öğrenci, anksiyete, anksiyete bozuklukları



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kafkas University, KARS, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905075850910
Received / Geliş Tarihi: 22.12.2023

Dr. İsa YEŞİLYURT
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kafkas University, KARS, TÜRKİYE
E-mail / E-posta: isayesilyurt91@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 07.03.2024

INTRODUCTION

Anxiety is a negative emotional state that manifests when a person is overly concerned about safety, fate, and the future and feels impending threats (1). Sleep disturbance is associated with depression and anxiety and is potentially a factor leading to an increased risk of psychiatric disorders (2). It has been emphasized that anxiety may lead to sleep deprivation through a positive feedback mechanism and that sleep deprivation may lead to further increases in anxiety levels (3).

Modern lifestyles have a dramatic impact on sleep quality. Increased screen time due to the anxiety-inducing use of cell phones has adverse effects on the sleep quality of university students, and according to a recent study, poorer sleep quality is associated with higher levels of cell phone anxiety (4). Sleep deficiency and inefficiency can lead to fatigue, social maladjustment, and cognitive dysfunction. Sleep disturbances can negatively affect students' learning performance and lead to academic failure (5). A Slovenia-based study of medical students revealed that sleep quality disturbances negatively affected academic performance (6).

University students may be more predisposed to anxiety due to academic pressure, concerns about finding jobs, or worries about what working conditions will be like in their future professions. It has been shown that students are more likely than the general population to experience anxiety symptoms, and this is especially true of medical school students (7). A meta-analysis reported the global prevalence of anxiety in medical students to be 33.8% (8). Anxiety about the future is common in anxiety disorders (9). People with anxiety about the future pay more attention to negative stimuli and are more distracted by these thoughts (10). Epidemiological data on anxiety related to the professional future among medical students in Türkiye are very limited, however. There are no studies to date on the relationship among future anxiety, sleep quality, and academic achievement, although it has been estimated in recent years that the burdens of the COVID-19 pandemic and the problems reported by physicians and other healthcare professionals have also been reflected upon medical students.

This study aims to investigate the relationship between future anxiety, sleep quality, and academic performance in medical students in Türkiye. In addition, data on sleep, dietary, and other lifestyle habits, which are known to affect sleep quality, are analyzed.

MATERIALS AND METHODS

The research data were obtained through a questionnaire that was completed by medical students. This cross-sectional study included students enrolled in the first through fifth years of education in Kafkas University's

Faculty of Medicine in the fall semester of the 2022-23 academic year. The study was approved by the Ethics Committee of Kafkas University's Faculty of Medicine with a decision dated 08/06/2022 and numbered 86.

The total population of the study included 426 students, with 104, 104, 106, 63, and 49 students in the first, second, third, fourth, and fifth years of the medical program, respectively. The minimum sample size was determined with the help of the formula suggested by Sundas et al., and calculated as 189 (11).

In the first part of the questionnaire, questions were asked about sociodemographic and lifestyle characteristics. These questions included the participant's age, gender, year of study, smoking, alcohol and coffee consumption, academic performance in the previous semester, place of residence, and average screen time.

Anxiety levels were assessed using the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scale, which contains seven questions and has been found to have high specificity and sensitivity in the clinical diagnosis of generalized anxiety disorder (12). The Turkish validity and reliability study of this scale was conducted in 2013 by Konkan et al. (13). The GAD-7 is a Likert-type scale with replies ranging from 0 ("not at all characteristic of me") to 3 ("entirely characteristic of me") for total scores ranging from 0 to 21. Scores of 5, 10, and 15 are the threshold points for mild, moderate, and severe anxiety levels, respectively. A score above 10 on this scale has a sensitivity and specificity of over 80% for the diagnosis of generalized anxiety disorder. In the present study, it was also examined whether the symptoms questioned in the GAD-7 were related to individuals' feelings about their professional futures.

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Turkish validity and reliability of which was established by Agargun, was used to assess sleep quality (14). This scale consists of 7 subdimensions and 18 questions that participants answer to provide self-reported data on sleep quality. The subdimensions are subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbance, daytime dysfunction, and use of sleep medicine. Each subdimension is scored between 0-3 and 0-21 in total. Participants with scale scores of 5 and above are considered to have poor sleep quality.

To measure academic performance, the grades of the students in the preclinical classes from all exams during the fall semester of the 2022-23 academic year were evaluated.

All analyses were performed using R Statistical Software (v4.2.2; R Core Team 2022). The Shapiro-Wilk test was performed to determine whether data were normally distributed. Independent t-tests and one-way analysis of variance (ANOVA) were applied to analyze

groups with normal distribution and the Tukey post hoc test was applied for each comparison. The Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were applied for the comparison of non-normally distributed groups. The chi-square test was used to investigate the relationship between sleep quality and anxiety, and multiple linear regression analysis was applied to determine the relationships between the subdimensions of the PSQI and anxiety. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Data were obtained from the completed questionnaires of 225 students of the medical faculty, constituting 52.82% of the study population. The participation rate was higher among students enrolled in preclinical classes, at 57.64%, to allow for the investigation of the relationships between academic performance and sleep and anxiety. Of the participants, 106 were men and 119 were women. The mean age distribution of the participants was 20.42 ± 1.83 years, with a minimum age of 18 and a maximum age of 26.

The average PSQI score of the participating students was 8.60 ± 3.23 . According to the scores, 76% of the participants had sleep disturbances. The average GAD-7 score of the participants was 7.97 ± 4.78 , and 31.56% had GAD-7 scores of 10 or above. Based on cut-off points of 5%, 102 students (45.33%) had mild anxiety, 48 students (21.33%) had moderate anxiety, and 23 students (10.22%) had severe anxiety.

No relationship was observed between the participants' genders, screen time, or eating behaviors in the 2 hours before bedtime and PSQI scores. Only 13 students (5.8%) lived with their families during their university studies. Students living with their families had significantly lower PSQI scores compared to those living in dormitories and those who selected "other" as their place of residence ($p = 0.0327$, $F = 3.474$). Smoking and alcohol consumption were associated with poor sleep quality. PSQI scores were also significantly higher among those who consumed alcoholic, carbonated, or caffeinated beverages in the 2 hours before bedtime on most days ($p = 0.0134$, $F = 4.40$). The relationships between participants' sociodemographic characteristics and PSQI scores are summarized in Table 1.

Table 1: The relationship between sociodemographic and lifestyle characteristics and PSQI score

Sociodemographic Feature		Number (n) / (%)	PSQI Score Mean \pm SD (Median)	p value F value
Gender	Male	106 (47.11)	8.55 \pm 3.22 (8)	<i>T Test</i> $p = 0.849$
	Female	119 (52.89)	8.64 \pm 3.25 (9)	
Place of residence	With family	13 (5.8)	6.54 \pm 2.57 (6)	<i>One-way ANOVA</i> $p = 0.032^*$ $F = 3.474$
	Dormitory	112 (49.78)	8.96 \pm 3.39 (9)	
	Other	97 (43.11)	8.44 \pm 3.07 (8)	
Daily caffeine consumption	Less than 1 cup	85 (37.78)	7.87 \pm 3.24 (8)	<i>T Test</i> $p = 0.008^{**}$
	1 cup or more	140 (62.22)	9.04 \pm 3.16 (9)	
Smoking	No	180 (80)	8.39 \pm 3.17 (8)	<i>T Test</i> $p = 0.050^*$
	Yes	45 (20)	9.44 \pm 3.36 (9)	
Alcohol consumption	No	180 (80)	8.37 \pm 3.28 (8)	<i>T Test</i> $p = 0.030^*$
	Yes	45 (20)	9.53 \pm 2.87 (9)	
Screen time	Less than 3 hours	49 (21.78)	8.98 \pm 3.44 (9)	<i>T Test</i> $p = 0.353$
	More than 3 hours	176 (78.22)	8.49 \pm 3.17 (8)	
Eating before bedtime	Less than one day in a week	45 (20)	8.00 \pm 3.05 (8)	<i>One-way ANOVA</i> $p = 0.249$ $F = 1.39$
	1 or 2 days in a week	67 (29.78)	8.46 \pm 2.81 (8)	
	Most of days	113 (50.22)	8.9 \pm 3.51 (9)	
Drinking before bedtime	Less than one day in a week	73 (32.44)	7.93 \pm 3.01 (8)	<i>One-way ANOVA</i> $p = 0.013^*$ $F = 4.400$
	1 or 2 days in a week	64 (28.44)	8.31 \pm 3.28 (8)	
	Most of days	88 (39.11)	9.36 \pm 3.25 (9)	
Grades	1 st	78/104 (75)	9.33 \pm 3.42	<i>One-way ANOVA</i> $p = 0.178$ $F = 1.588$
	2 nd	62/104 (59.6)	8.17 \pm 2.98	
	3 rd	41/106 (38.67)	8.36 \pm 3.09	
	4 th	11/63 (17.46)	8.09 \pm 3.36	
	5 th	33/49 (67.35)	8.12 \pm 3.22	

PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index, SD: Standard Deviation. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Seventy-one (31.56%) of the participating students had GAD-7 scores of 10 or above. Participants with high anxiety scores were asked to evaluate to what extent their anxiety was related to their professional future. Among these 71 participants, 31 (43.66%) stated that their anxiety was mainly related to their professional future, 27 (38.02%) stated that it was partially related, and only 13 participants (18.31%) stated that their anxiety was not related to their professional future. The participants with GAD-7 scores of 10 or above who indicated that their anxiety was mainly related to their professional future were considered as the subgroup having anxiety about their professional future for further analyses.

Chi-square test analysis revealed a relationship between the poor sleep quality and anxiety of the participants

($p < 0.001$), as presented in Figure 1. The relationships between anxiety and the seven subdimensions of the PSQI were then explored by multiple linear regression analysis. In these analyses, the threshold value for the presence of anxiety was accepted as a score of ≥ 10 on the GAD-7 scale. Sleep latency, sleep disturbance, and daytime dysfunction were found to be associated with anxiety ($p < 0.001$, $R^2 = 0.265$). However, no relationship was observed between subjective sleep quality, sleep duration, or habitual sleep activity and anxiety scores. The relationship between sleep medication usage and anxiety could not be evaluated due to an insufficient sample size. These relationships between anxiety and the subdimensions of the PSQI are summarized in Table 2.

Table 2: Relationship between PSQI sub-dimensions and the existence or not of anxiety

Variable	B	Standart error	Beta	t value	p value	%95 CI
(Intercept)	2.17	0.859		2.535	0.12	0.485 3.871
Subjective sleep quality	0.87	0.271	0.2	0.32	0.749	-0.448 0.62
Sleep latency	0.791	0.375	0.132	0.132	0.036*	0.051 1.53
Sleep duration	0.5	0.331	0.009	0.15	0.881	-0.6 0.7
Habitual sleep efficiency	-0.332	0.193	-0.10	-1.719	0.087	-0.714 0.049
Sleep disturbances	1.917	0.533	0.238	3.595	<0.001***	0.866 2.969
Daytime dysfunction	1.554	0.317	0.314	4.904	<0.001***	0.929 2.176
Global PSQI	0.507	0.093	0.343	5.452	<0.0001***	0.324 0.690

Multiple linear regression analysis was used to analyze the data. PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index. CI: Confidence interval. *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$

Academic performance was not found to be associated with sleep quality or anxiety scores (Figure 2A and 2B). However, according to the one-way ANOVA analysis, in the group that reported having anxiety mainly related

to their professional futures, academic performance was significantly higher compared to the group reporting anxiety unrelated to their professional futures ($p = 0.048$, $F = 2.692$), as presented in Figure 3.

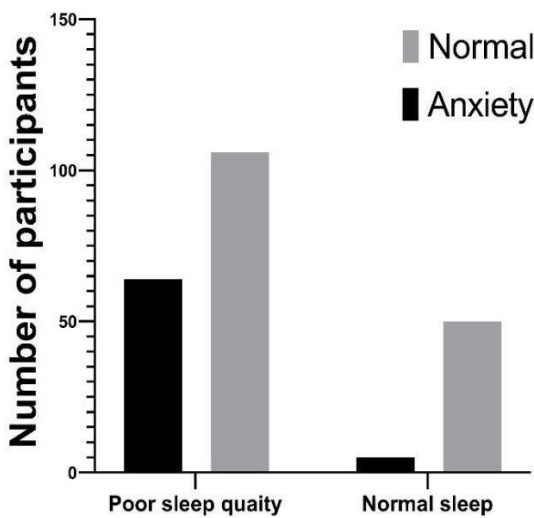


Figure 1: Relationship between poor sleep quality and anxiety ($p < 0.001$)

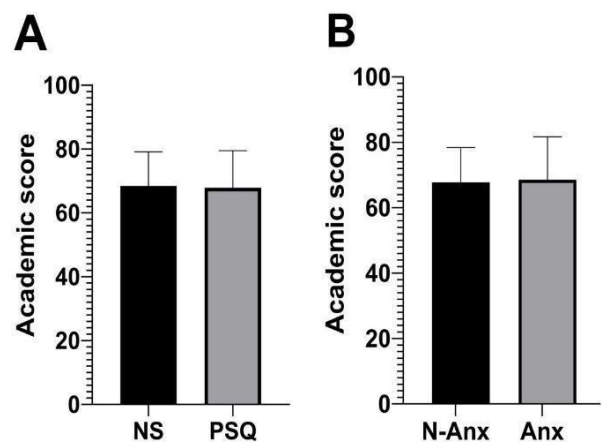


Figure 2: The relationship of sleep quality (A) and anxiety (B) with academic score NS: Normal sleep, PSQ: Poor sleep quality, N-Anx: No anxiety, Anx: Anxiety

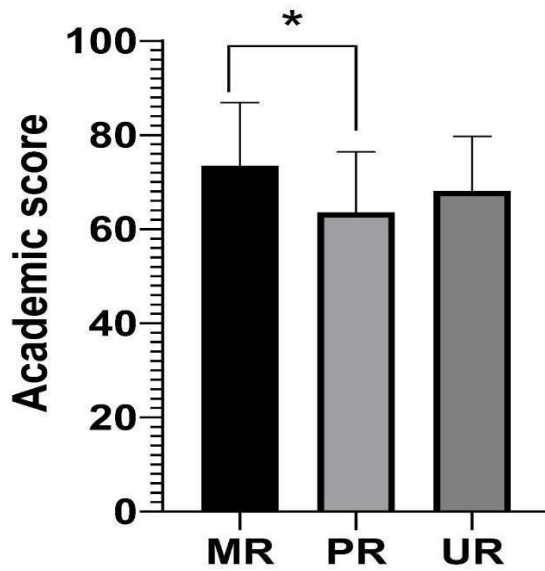


Figure 3: The relationship between participants' anxiety about their professional future and academic grade.

Participants with high anxiety scores were asked to evaluate to what extent their anxiety was related to their professional future. According to the one-way ANOVA analysis, in the group that reported having anxiety mainly related to their professional futures, academic performance was significantly higher compared to the group reporting anxiety unrelated to their professional futures. *: $p < 0,05$. MR: Mainly related, PR: Partially related, UR: Unrelated

DISCUSSION

Considering the threshold values of the scales we used, this study showed that the prevalence of generalized anxiety disorder was 31.55%, and the prevalence of sleep disorders was 76% among medical students. Although the scales are not diagnostic tools, they are frequently used in similar studies. In this respect, in terms of the prevalence of generalized anxiety disorder, the rate reported here is higher than that of the general population but similar to the rates found in other studies involving medical students. The lifetime prevalence of anxiety disorders in the population is very variable (3.8-25%) (15). This prevalence is higher among medical students. A meta-analysis published by Quek et al. reported that the prevalence of anxiety among medical students is 33.8% (8). However, the prevalence of poor sleep quality in this study was found to be quite high compared to other rates in the current literature. In a meta-analysis by Rao et al, the prevalence of poor sleep quality utilizing the PSQI is 52.7% (16).

In this study, place of residence, alcohol consumption, smoking, and beverage consumption patterns 2 hours before bedtime were associated with sleep quality. There is no consensus in the current literature about the

relationship between place of residence and sleep quality. In the study conducted by Foulkes et al., it was determined that poor sleep quality became more widespread after students moved to a university campus, and many factors were mentioned to explain that situation (17). In a study conducted in Türkiye, students living with their families had lower sleep quality scores than those living in dormitories, but the difference was not significant (18). Our study showed that sleep quality scores were significantly lower among those who lived with their families, but it must be noted that very few participants lived with their families. The relationship between poor sleep quality and factors such as smoking and alcohol consumption in the younger population is widely accepted despite some findings to the contrary (17,19).

In previous studies, a strong correlation between anxiety symptoms and poor sleep quality was reported (20). Anxiety results in sleep deprivation and, sleep deprivation leads to a further increase in anxiety levels (3). Poor sleep quality is frequently observed in college students, and this is especially more prominent among medical school students (21). However, in our study, poor sleep quality was reported at a rate of 76%, much higher than the rates of 45.3% and 60.1% previously reported in the literature (16).

While it is not possible to determine the exact reasons why poor sleep quality was higher in our study compared to the previous data, it can be partially explained based on the sociodemographic and lifestyle characteristics of the participants. The fact that only 5.8% of our participants lived with their families and the specific relationship between living with family and sleep quality may be one of the factors partially explaining this situation. Other factors, such as the high daily coffee consumption of the participants and the frequency of drinking behavior two hours before bedtime, are also likely contributing factors. However, it seems that there are still further factors that need to be taken into consideration. The relationship between students' anxiety and their professional futures may be meaningful in terms of explaining this difference.

Anxiety about the future increases with economic and social changes and it may be related not only to academic failure but also to occupational opportunities or working conditions (22). In this respect, it was predicted that economic and demographic changes in Türkiye and dissatisfaction with working conditions in the health field might trigger future anxiety among medical students. In our study, most of the participants stated that their anxiety was partially or mainly related to their professional futures. The academic performance of the students who reported this type of anxiety was found to be higher compared to those of other students. Although our findings on anxiety related to occupational

future are valuable, the results must be confirmed with different methodological studies due to methodological limitations such as the lack of a suitable and widely accepted scale to measure it.

Some studies on the relationship between PSQI scores and academic performance reported negative correlations, while others did not (6,23,24). Considering that the PSQI considers the individual's sleep status within the last 1 month, it was thought that academic performance should be monitored in the acquisition of the study data rather than considering a single exam. Therefore, the exam results obtained over the course of a whole semester were considered here. In addition, for more nuanced analysis, the relationships between the subdimensions of the PSQI and academic performance were also analyzed and no significant relationships were found. Although we considered these particular issues while planning our study to obtain more accurate results, the high rate of sleep disturbance among our participants may have affected our other analytical results.

One of the most important contributions that our study makes to the literature is our demonstration of the fact that the frequency of sleep disorders is extremely high among medical school students. In their meta-analysis, Rao et al. found the percentage of students with PSQI scores above the cut-off value to be between 45.3% and 60.1%, while this rate was 76% in our study (16). In addition, another distinctive consideration of our research was the question of anxiety about individuals' professional futures. Although various scales and questionnaires have been developed to address this question on a wider basis, there is no scale to date addressing the current problems related to employment in the medical profession in Türkiye. In particular, previous studies have not discussed real-world issues such as the COVID-19 pandemic or, more importantly, violence against healthcare professionals. In the previous study that might be considered the most relevant to these issues, medical students completed a questionnaire addressing their future professional lives, but more general questions regarding the field of specialization and communication with patients were included (25).

The most important limitation of our study is that it was based on data from a single educational institution. However, the fact that more than half of the relevant students of this institution were reached in the process of building the sample is one of the positive features of our study.

Since this study was conducted in a medical faculty of a state university with a history of approximately 20 years, it is likely to show characteristics that would be similar to those of medical faculties across Türkiye on average. However, as mentioned above, it would not be accurate to generalize a single-centered study to the whole

country. Important cautionary data have been presented here, but new studies are needed to confirm these data. With multicenter studies, our results could be confirmed or refuted on a national level in Türkiye. This would help reveal the factors affecting anxiety and sleep disturbances among medical students on a wider scale. In conclusion, this study has shown that anxiety levels were high and sleep disturbances were common among medical students. The majority of the anxiety reported by these students was related to their future professional careers, and the academic performance levels of the participants who reported such stress were higher. In light of these findings, new approaches should be developed to better understand the reasons for such anxiety among medical students in Türkiye and to develop new strategies for reducing their levels of stress.

Conflict of interest: No potential conflict of interest was declared by the authors.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: İY, SB; Analysis/Interpretation: İY; Data Collection: İY, SB; Writer: İY, SB; Critical Review: İY, SB; Approver: İY, SB

Support and acknowledgment: No financial support was obtained from any organization or individual. Dr. Fatih Kara contributed to the evaluation of the data.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Kafkas University's Faculty of Medicine with a decision dated 08/06/2022 and numbered 86.

REFERENCES

1. Takil NB, Sari BA. Trait anxiety vs career anxiety in relation to attentional control. *Curr Psychol*. 2021;40(5):2366-2370.
2. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression. *Sleep*. 2013;36(7):1059-1068.
3. Palmer CA, Alfano CA. Anxiety modifies the emotional effects of sleep loss. *Curr Opin Psychol*. 2020;34:100-104.
4. Ohl A, Schelly D, Reid J, Boolani A. Sleep quality and quantity of occupational therapy and other allied health students. *Occup Ther Ment Health*. 2019;35(4):407-421.
5. Brewer JA, Roy A, Deluty A, Liu T, Hoge EA. Can mindfulness mechanistically target worry to improve sleep disturbances? Theory and study protocol for app-based anxiety program. *Health Psycho*. 2020;39(9):776-784.
6. Džaferović A, Ulen K. Sleep habits among medical students and correlation between sleep quality and academic performance. *Eur J Public Health*. 2018;28(suppl_4):214-141.
7. Moreira de Sousa J, Moreira CA, Telles-Correia D. Anxiety, depression and academic performance: A study amongst Portuguese medical students versus non-medical students. *Acta Med Port*. 2018;31(9):454-462.

8. Quek TT, Tam WW, Tran BX, et al. The global prevalence of anxiety among medical students: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2735.
9. Zebb BJ, Beck JG. Worry versus anxiety. *Behav Modif*. 1998;22(1):45-61.
10. Du JY, Hallford DJ, Busby Grant J. Characteristics of episodic future thinking in anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2022;95:102162.
11. Sundas N, Ghimire S, Bhusal S, Pandey R, Rana K, Dixit H. Sleep quality among medical students of a tertiary care hospital: A descriptive cross-sectional study. *JNMA*. 2020;58(222):76-79.
12. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097.
13. Konkan R, Şenormancı Ö, Güçlü O, Aydın E, Sungur MZ. Validity and Reliability Study for the Turkish Adaptation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) Scale. *Arch Neuropsychiatr*. 2013;50(1):53-59.
14. Agargun MY. The Validity and Reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg*. 1996;7:107-115.
15. Remes O, Brayne C, Van Der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain and Behav*. 2016;6(7):e00497.
16. Rao WW, Li W, Qi H, et al. Sleep quality in medical students: A comprehensive meta-analysis of observational studies. *Sleep Breath*. 2020;24(3):1151-1165.
17. Foulkes L, McMillan D, Gregory AM. A bad night's sleep on campus: An interview study of first-year university students with poor sleep quality. *Sleep Health*. 2019;5(3):280-287.
18. Aysan E, Zaybak A, İsmailoğlu EG, Karaköse S. Sleep quality among undregulate students and influencing factors. *Deuhyo Ed*. 2014;7(3):193-198.
19. Chen H, Bo QG, Jia CX, Liu X. Sleep problems in relation to smoking and alcohol use in chinese adolescents. *J Nerv Ment Dis*. 2017;205(5):353-360.
20. Yin H, Zhang L, Li D, Xiao L, Cheng M. The gray matter volume of the right insula mediates the relationship between symptoms of depression/anxiety and sleep quality among college students. *J Health Psychol*. 2021;26(7):1073-1084.
21. Azad MC, Fraser K, Rumana N, et al. Sleep disturbances among medical students: A global perspective. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(1):69-74.
22. Al Hwayan O. Predictive ability of future anxiety in professional decision-making skill among a Syrian refugee adolescent in Jordan. *Occup Ther Int*. 2020;2020:1-6.
23. Jalali R, Khazaie H, Khaledi Paveh B, Hayrani Z, Menati L. The effect of sleep quality on students' academic achievement. *Adv Med Educ Pract*. 2020;11:497-502.
24. Ahrberg K, Dresler M, Niedermaier S, Steiger A, Genzel L. The interaction between sleep quality and academic performance. *J Psychiatr Res*. 2012;46(12):1618-1622.
25. Yeniçeri N, Mevsim V, Özçakar N, et al. Comparing trait anxiety and future occupational anxiety of final year medical students. *J DEU Med Fac*. 2007;21(1):19-24.

ASSESSMENT OF HAEMOPHILIC ARTHROPATHY IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA USING THE HEMOPHILIA EARLY ARTHROPATHY DETECTION WITH ULTRASOUND (HEAD-US) SCORE AND THE HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE (HJHS) BY DIFFERENT CAREGIVERS

Ağır Hemofili Hastalarında Hemofilik Artropatinin Ultrasonla Hemofili Erken Artropati Tespiti (HEAD-US) Skoru ve Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HJHS) Kullanılarak Farklı Kullanıcılar Tarafından Değerlendirilmesi

Emine YILMAZ ORULLUOĞLU¹  Zühre KAYA¹  Hasan SATIŞ²  Merve YAZOL³ 
Serap KIRKIZ¹  Ülker KOÇAK¹ 

¹ Division of Pediatric Hematology, Faculty of Medicine, Gazi University, ANKARA, TÜRKİYE

² Division of Rheumatology, Faculty of Medicine, Gazi University, ANKARA, TÜRKİYE

³ Department of Radiology, Faculty of Medicine, Gazi University, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: There are few studies on the assessment of hemophilic arthropathy using the hemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US) and hemophilia joint health score (HJHS) scores. This study aimed to examine how radiologists and rheumatologists could evaluate hemophilic arthropathy in individuals with severe hemophilia using HEAD-US and HJHS scores simultaneously.

Material and Methods: Between 2021 and 2022, 168 joints from 28 individuals with severe hemophilia A and B were investigated at six-month intervals (TP1 and TP2). The HJHS scores of all patients were recorded. The HEAD-US in each hemophilic patient's six joints (elbow, knee, and ankle) were evaluated by radiologists and rheumatologists.

Results: The ankle assessment by HEAD-US showed the highest rate (34%) of synovitis by radiologist evaluation at TP1 in patients with an HJHS score of 0. The knee assessment by HEAD-US showed the highest rate (56%) of synovitis and bone damage by rheumatologist evaluation at TP1 in patients with an HJHS score of 0. HEAD-US ankle and knee examinations revealed the highest rate of synovitis (34%) by radiologist evaluation at TP2 in patients with an HJHS score of 0. The HEAD-US knee assessment revealed the highest rate of synovitis (44%) by rheumatologist evaluation at TP2 in patients with an HJHS score of 0. In the assessment of elbow and knee joints, there was a moderate to good correlation between HJHS and HEAD-US scores by different caregivers at different time points ($p < 0.05$).

Conclusion: Our findings indicate that clinicians play a crucial role in the early diagnosis of subclinical hemophilic arthropathy, with HEAD-US scoring conducted by rheumatologists similar to radiologists in severe hemophilia patients without pathology in HJHS scoring.

Keywords: HEAD-US, HJHS, radiologist, rheumatologist

ÖZ

Amaç: Hemofilik artropatinin ultrasonla hemofili erken artropati tespiti (HEAD-US) ve hemofili eklem sağlığı (HJHS) skorları kullanılarak değerlendirilmesine ilişkin az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı ağır hemofili hastalarında hemofilik artropatinin HEAD-US ve HJHS skorları kullanılarak radyolog ve romatologlar tarafından eş zamanlı değerlendirilmesini karşılamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Altı aylık aralıklarla, ağır hemofili A ve B'li 28 hastanın 168 eklemi 2021 ve 2022 yılları arasında iki farklı zaman noktasında (TP1 ve TP2) incelendi. Tüm hastaların HJHS skorları kaydedildi. Her hemofilik hastanın altı eklemindeki (dirsek, diz ve ayak bileği) HEAD-US skorları radyologlar ve romatologlar tarafından değerlendirildi.

Bulgular: HEAD-US ile yapılan ayak bileği değerlendirmesi, HJHS skoru 0 olan hastalarda TP1'de en yüksek sinovit oranı (%34) radyolog değerlendirmesi ile saptandı. HEAD-US ile yapılan diz değerlendirmesi, HJHS skoru 0 olan hastalarda TP1'de en yüksek sinovit ve kemik hasarı oranı (%56) romatolog değerlendirmesi ile bulundu. HEAD-US ayak bileği ve diz muayenesinde, HJHS skoru 0 olan hastalarda TP2'de en yüksek sinovit oranı (%34) radyolog değerlendirmesi ile tespit edildi. HEAD-US diz değerlendirmesi, HJHS skoru 0 olan hastalarda TP2'de en yüksek sinovit oranı (%44) romatolog değerlendirmesi ile saptandı. Dirsek ve diz eklemlerinin değerlendirilmesinde HJHS ile HEAD-US arasında orta ile iyi derece korelasyon tespit edildi ($p < 0.05$).

Sonuç: Bulgularımız HJHS skorlamada patoloji saptanmayan ağır hemofili hastalarında radyologlara benzer şekilde romatologlar tarafından yapılan HEAD-US skorlama ile subklinik hemofilik artropatinin erken teşhisinde klinisyenlerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: HEAD-US, HJHS, radyolog, romatolog



Correspondence / Yazışma Adresi:

Division of Pediatric Hematology, Faculty of Medicine, Gazi University, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +903122026025

Received / Geliş Tarihi: 29.12.2023

Dr. Zühre KAYA

E-mail / E-posta: zuhrekaya@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 21.01.2024

INTRODUCTION

Early detection and treatment of hemophilic arthropathy are critical for preventing permanent joint disability in hemophilia patients. For many years, the hemophilia joint health score (HJHS) and the Petterson score on direct graphy have been used to assess hemophilic arthropathy (1,2). Furthermore, magnetic resonance imaging (MRI) is still the gold standard method for assessing subclinical hemophilic arthropathy in these patients, but it is also time-consuming and expensive (3). However, the new radiological method has improved the detection of hemophilic early arthropathy using the HEAD-US (hemophilia early arthropathy detection with ultrasound) score (4). A few studies on the assessment of hemophilic arthropathy using HEAD-US and HJHS scores have been reported (5,6). Otherwise, it is well known that the rheumatologist has been trained in musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis patients through an EULAR course for years (7). To our knowledge, no rheumatologists have investigated hemophilic arthropathy in patients with hemophilia using HEAD-US.

To address this gap in the field, our study aimed to compare and correlate HJHS and HEAD-US scores in patients with severe hemophilia by different caregivers.

MATERIALS AND METHODS

This prospective longitudinal cohort study was conducted at Gazi University's Pediatric Hematology Unit in Türkiye from 2021 to 2022, after ethical permission. The ethics committee approved the study with decision number 479 on July 13, 2020. Informed consent was obtained from all patients and their parents.

Study population

Thirty patients with severe hemophilia were enrolled. One patient had a radiosnovectomy, and the other had a prosthesis, thus they were both excluded. Patients with mild to moderate hemophilia or von Willebrand disease were ruled out from the study.

In 28 patients with severe hemophilia, 168 joints were investigated. All of them received factor prophylaxis. There were 23 patients with severe hemophilia A [FVIII<1%], and 5 with severe hemophilia B [FIX<1%]. The following patient information was obtained: prophylaxis type, inhibitor status, target joint, and HJHS score.

Study design

The joint health status was assessed simultaneously by HJHS and HEAD-US for a total of 28 consecutive patients at two different time points: the first at the start of the study [time point TP1], and the second six months later [TP2]. HEAD-US and HJHS scores were utilized at the same appointment to assess hemophilic arthropathy in target joints (elbows, knees, and ankles) in individuals over the age of six. Different caregivers (radiologists and rheumatologists) evaluated the HEAD-US in each hemophilic patient's six joints (Figure 1). The order of the HEAD-US examination was assigned at random to each patient, and the blinded HEAD-US scores were calculated at two different time points by either a radiologist or a rheumatologist. The EULAR training for rheumatologists awarded a musculoskeletal US certificate. All readers had received at least two days of HEAD-US training from a qualified radiologist. All of the readers utilized the HEAD-US imaging protocol on 5-6 patients each week in their clinic.

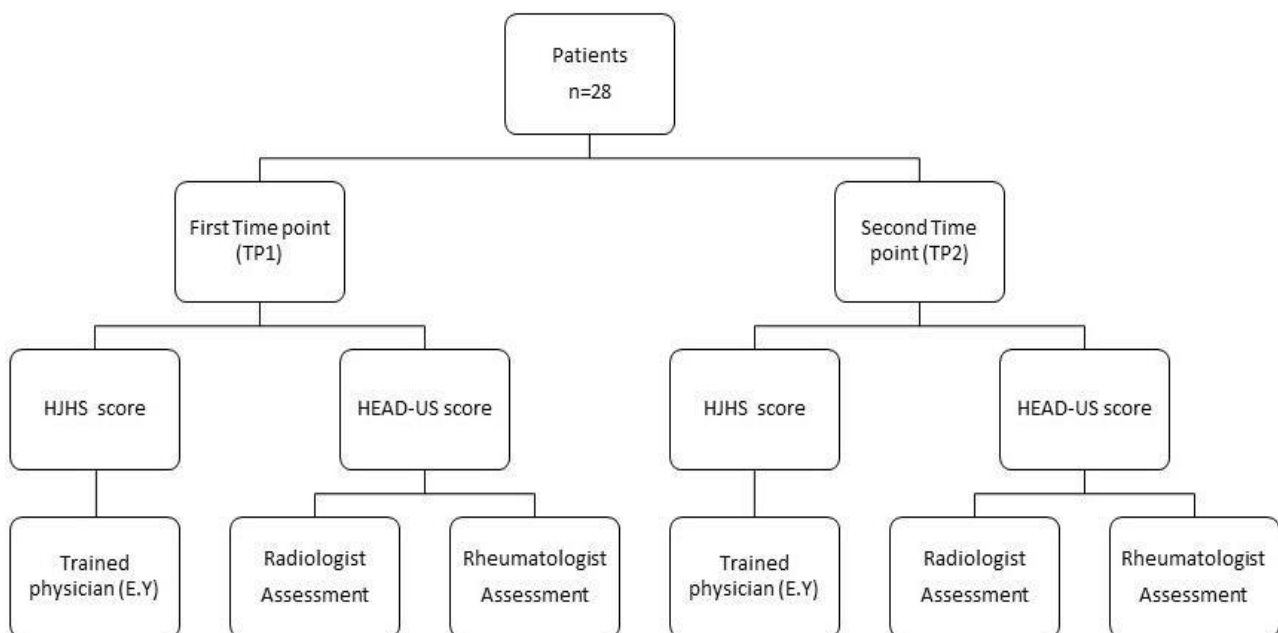


Figure 1: Flow chart of the study protocol in patients with severe hemophilia

HJHS score

The HJHS is a well-known validated physical examination tool that is used to numerically score the joint health and function of hemophilia patients (2). Swelling, duration of swelling, muscle atrophy, crepitus of motion, extension loss, flexion loss, joint pain, strength, and gait are among the nine impairment items in the HJHS. The HJHS were performed by a trained physician (EY) and assessed at six joints (elbows, knees, and ankles). Each item on the HJHS score was assigned a score, which included inflammation (0-3), duration of inflammation (0-1), atrophy (0-2), crepitus (0-2), range of motion (flexion 0-3, extension 0-3), muscle strength (0-4) and pain (0-2), for a total score ranging from 0 to 20 per joint. The gait category received a separate score (0-4). A higher total score indicates poor joint health (2).

HEAD-US

Martinolli et al. developed HEAD-US, a simplified and objective scoring system for hemophilic arthropathy, in 2013 (4). The HEAD-US is sensitive for detecting joint abnormalities, including synovitis, cartilage, and bone damage. The maximum score for each joint is eight points. The score for synovitis is 0 for no or minimal synovitis, 1 for mild or moderate synovitis, and 2 for severe synovitis; for cartilage, the score is 0 for normal cartilage, 1 for partial/complete loss of cartilage thickness affecting 50% of the joint surface, and 4 for total loss of cartilage thickness. The score for subchondral bone is 0 for normal subchondral bone, 1 for mild abnormalities with or without incipient periarticular osteophytes, and 2 for unstructured subchondral bone with or without erosions and obvious periarticular osteophytes. As a result, each joint could be given a score ranging from 0 to 8, with higher scores indicating severe abnormalities. The US machine (GELOGIQ P9TM) with an 8-12 MHz linear probe was used.

Statistical analysis

For statistical analysis, SPSS 15.0 was used. HEAD-US and HJHS were compared using the Mann-Whitney U test. Spearman's correlation coefficients were less than 0.2, 0.2-0.4 weak, 0.4-0.6 Moderate, 0.6-0.8 good, and >0.8 strong. Ki Kare test was used for categorical variables. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the 28 patients in the study. There were 23 (82%) with severe hemophilia A and 5 (18%) with severe hemophilia B. The patients were all boys, with a median age of 16 years (range, 6-22 years). Four patients (14%) had inhibitors. Primary prophylaxis was given to 18 (64%) of the 28 patients, while secondary prophylaxis was given to only 10 (36%) of them. The target joint was found in 25 (90%) of the 28 patients and

the remaining 3 patients (10%) were not identified. The target joints were as follows: right ankle (28%), right knee (26%), right elbow (14%), left knee (12%), left ankle (4%), left elbow (4%), and left shoulder (2%).

Table 1: Demographic data

Number of patients	28
Median age (IQR)	16 (6-22)
Type of severe hemophilia	
A	23 (82%)
B	5 (18%)
Inhibitor status	4 (14%)
Prophylaxis status	
Primary prophylaxis	18 (64%)
Secondary prophylaxis	10 (36%)
HJHS score ≥ 1	
TP1	19/28 (68%)
TP2	14/28 (50%)
HEAD-US score ≥ 1	
Radiologist assessment	
TP1	21/28 (76%)
TP2	23/28 (72%)
Rheumatologist assessment	
TP1	24/28 (86%)
TP2	23/28 (82%)

TP: Time point, TP1: 0. Months, TP2: 6. Months, HEAD-US: Hemophilia early arthropathy detection with ultrasound, HJHS: Hemophilia joint health score

HEAD-US assessment in the joints with HJHS zero points

The radiologist found bone damage (22%) in the patient's elbow, synovitis (22%) and a bone (12%) damage in the patient's knee, and synovitis (34%), cartilage (12%), and a bone (12%) damages in the patient's ankle using HEAD-US at TP1 in the joints with HJHS zero points. The rheumatologist used HEAD-US in the joints with HJHS zero points and found cartilage (12%) and bone (22%) damage in the patient's elbow, synovitis (56%), cartilage (44%), and bone (56%) damages in the patient's knee and synovitis (34%), cartilage (34%), and bone (22%) damages in the ankle at TP1. The radiologist used HEAD-US in the joints with HJHS zero points and found synovitis (34%), cartilage (12%), and bone (12%) damage in the patient's knee and synovitis (34%), cartilage (22%), and bone (22%) damages in the ankle at TP2. The rheumatologist used HEAD-US in the joints with HJHS zero points and found synovitis (22%), cartilage (12%), and bone (34%) damage in the patient's elbow and synovitis (44%), cartilage (34%), and bone (34%) damages in the knee and synovitis (22%), cartilage (22%), and bone (12%) damages in the ankle at TP2 (Table 2).

Table 2: HEAD-US assessment of hemophilic arthropathy by different caregivers based on HJHS score

HEAD US	HJHS score 0	HJHS score 0	
Radiologist at TP1		Rheumatologist at TP1	
Elbow		Elbow	
Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)	Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)
Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)	Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)
Bone score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)	Bone score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)
Knee		Knee	
Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)	Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	4(44%)/5(56%)
Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)	Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	5(56%)/4(44%)
Bone score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)	Bone score $0 \geq 1$, n(%)	4(44%)/5(56%)
Ankle		Ankle	
Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)	Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)
Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)	Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)
Bone score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)	Bone score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)
Radiologist at TP2		Rheumatologist at TP2	
Elbow		Elbow	
Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)	Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)
Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)	Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)
Bone score $0 \geq 1$, n(%)	9(100%)/0(0%)	Bone score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)
Knee		Knee	
Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)	Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	5(56%)/4(44%)
Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)	Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)
Bone score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)	Bone score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)
Ankle		Ankle	
Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	6(66%)/3(34%)	Synovitis score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)
Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)	Cartilage score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)
Bone score $0 \geq 1$, n(%)	7(78%)/2(22%)	Bone score $0 \geq 1$, n(%)	8(88%)/1(12%)

TP:Time point, TP1:0. Months, TP2:6. Months, HEAD-US: Hemophilia early arthropathy detection with ultrasound, HJHS: Hemophilia joint health score

Correlation between HEAD-US and HJHS scores

There was a moderate correlation between cartilage and bone damages in HEAD-US and a positive HJHS score in the ankle joints, and a good correlation between synovitis, cartilage, and bone damages in HEAD-US and a positive HJHS score in the elbow joints at TP1 assessment by a radiologist. There was a moderate correlation between synovitis and cartilage damages in HEAD-US and a positive HJHS score in the knee joints and a weak correlation between synovitis in HEAD-US

and a positive HJHS score in the ankle joints and a moderate correlation between synovitis, cartilage, and bone damages in HEAD-US and a positive HJHS score in the elbow joints at TP1 assessment by a rheumatologist. There was a moderate to good correlation between cartilage and bone damages in HEAD-US, and a positive HJHS score in the knee joints, as well as synovitis and cartilage damages in HEAD-US and a positive HJHS score in the elbow joints, at TP2 assessment by a radiologist. There was a weak to good

correlation between synovitis, cartilage, and bone abnormalities in HEAD-US and a positive HJHS score in the knee joints and a moderate correlation between synovitis, cartilage, and bone damages in HEAD-US

and a positive HJHS score in the elbow joints at TP2 assessment by a rheumatologist (Table 3).

Table 3: HEAD-US and HJHS score correlation at two-time points

HJHS score	HEAD-US Radiologist	Synovitic	Cartilage damage	Bone damage	HEAD-US Rheumatologist	Synovitic	Cartilage damage	Bone damage
Knee	TP1	0.35	0.21	0.10	TP1	0.48*	0.45*	0.23
		right	0.35	0.44*		0.12	0.38*	0.42*
		left	0.17	0.12	0.03	0.40*	0.31	0.27
Ankle	TP1	0.34	0.44*	0.52**	TP1	0.38*	0.17	0.31
		right	0.48*	0.68**		0.60**	0.40*	0.30
		left	0.11	0.50**	0.31	0.28	0.39*	0.48*
Elbow	TP1	0.72*	0.78**	0.66**	TP1	0.60**	0.46*	0.40*
		right	0.80**	0.80**		0.72**	0.73**	0.54**
		left	0.10	0.12	0.02	0.01	0.10	0.01
Knee	TP2	0.22	0.57**	0.64**	TP2	0.38*	0.78**	0.40*
		right	0.12	0.45*		0.25	0.22	0.36
		left	0.25	0.70*	0.64**	0.51*	0.65**	0.41*
Ankle	TP2	0.12	0.20	0.36	TP2	0.10	0.24	0.32
		right	0.26	0.32		0.42*	0.18	0.25
		left	0.12	0.01	0.01	0.01	0.45*	0.19
Elbow	TP2	0.58**	0.62**	0.29	TP2	0.43*	0.53**	0.42*
		right	0.56*	0.56*		0.28	0.50*	0.37
		left	0.31	0.38*	0.35	0.14	0.44*	0.07

TP: Time point, TP1: 0. Months, TP2: 6. Months, HEAD-US: Hemophilia early arthropathy detection with ultrasound, HJHS: Haemophilia joint health score, *p<0.05, **p<0.01

DISCUSSION

Several recent studies have reported the early detection of hemophilic arthropathy using HEAD-US in hemophilia patients with an HJHS score of 0 (1,8-11). A comprehensive study found that, except for the ankle joint, lifetime joint bleeding was strongly correlated with the HJHS score (9). HEAD-US was used in a Spanish study to detect subclinical hemophilic arthropathy in at least one joint in 14% of 167 asymptomatic hemophilia patients with an HJHS score of 0. The patient's mean age was 24 years, and 66% of them had severe hemophilia; 30% received primary prophylaxis. The right ankle was the most severely affected joint (10). Another research reveals that 60.9% of hemophilia patients with an HJHS score of 0 had a history of joint bleeding in severe hemophilia. Subclinical hemophilic arthropathies using HEAD-US were found in 4.7% of patients' elbows, 5.7% of knees, and 16.8% of ankles with an HJHS score of 0. All hemophilic patients were children receiving prophylaxis (8). Subclinical hemophilic arthropathy in HEAD-US was found in 5% of patients with moderate hemophilia whose HJHS score was 0 in a multicenter cross-sectional study in Norway (11). In our study, radiologists used HEAD-US to detect 12% to 34% hemophilic arthropathy in patients with HJHS scores of 0 at two different time points. However, in hemophilic patients with HJHS scores of 0, rheumatologists

detected 12% to 56% hemophilic arthropathy using HEAD-US at two different time points. We hypothesized that the high rate of hemophilic arthropathy detected by HEAD-US in patients with HJHS scores of 0 may be related to the patient's age and disease severity. All patients in our study had severe hemophilia and included both young adults and children.

Many studies have been conducted to investigate the relationship between the HJHS and the HEAD-US scores in hemophilia patients (12-16). The researchers have found a moderate correlation between the HJHS score and the osteochondral component of the US score (r=0.45), but a poor correlation between the HJHS score and the soft tissue component of the US score (r=0.26) in a study of 51 children with severe hemophilia/von Willebrand disease (12). An Italian study found a significant correlation (r=0.717) between HEAD-US and HJHS scores in 66 adult hemophilia patients over the age of 16 (13). A Turkish study found a strong correlation (r=0.847) between HEAD-US and HJHS scores in both pediatric and adult hemophilia patients (14). In 70 patients with hemophilia aged 14-33 years, a similar strong correlation (r=0.825) was found between HJHS and HEAD-US score of the knee (15). In a study of 120 children with hemophilia who received on-demand treatment in Indonesia, researchers found a moderate correlation (r=0.65) between HEAD-US and

HJHS scores. The ankle was the most affected joint in HEAD-US, and the knee was the most affected joint in HJHS (16). We found a moderate to good correlation between HJHS score and HEAD-US in 28 hemophilia patients, particularly in elbow and knee joints. Using HEAD-US, experienced trained rheumatologists found moderate to good results in the assessment of hemophilic arthropathy, similar to the radiologist evaluation.

The main limitation of the study was its small sample size. Another limitation was not evaluated using an MRI simultaneously. A comprehensive investigation of a large number of patients will be required in the future.

In conclusion, our findings show that the HEAD-US score can be used to detect subclinical hemophilic arthropathy in hemophilia patients in joints with HJHS zero-point scores.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: EY, ZK; Analysis/Interpretation: EY, ZK; Data Collection: EY, ZK, HS, MY, SK, UK; Writer: EY, ZK; Critical Review: EY, ZK; Approver: EY, ZK
Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Gazi University Clinical Research Ethics Committee (Date: 13.07.2020, Number: 479).

REFERENCES

1. Wallny T, Lahaye L, Brackmann HH, Hess L, Seuser A, Kraft CN. Clinical and radiographic scores in haemophilic arthropathies: how well do these correlate to subjective pain status and daily activities? *Hemophilia*. 2002;8(6):802-808.
2. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res*. 2011;63(2):223-230.
3. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali WPTM, Fischer K. MRI predicts 5-year joint bleeding and development of arthropathy on radiographs in hemophilia. *Blood Adv*. 2020;4(1):113-121.
4. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
5. Stephensen D, Classey S, Harbidge H, Patel V, Taylor S, Wells A. Physiotherapist inter-rater reliability of the Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound protocol. *Hemophilia*. 2018;24(3):471-476.
6. Lisi C, Di Natali G, Sala V, et al. Interobserver reliability of ultrasound assessment of hemophilic arthropathy: Radiologist vs.non-radiologist. *Hemophilia*. 2016;22(3): 211-214.
7. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: Results from an EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1043-1049.
8. Daffunchio C, Galatro G, Rossi M, et al. Clinical and ultrasound evaluation of patients with hemophilia on prophylaxis. *Hemophilia*. 2021;27(4):641-647.
9. Groen W, van der Net J, Bos K, Abad A, et al. Joint health and functional ability in children with hemophilia who receive intensive replacement therapy. *Hemophilia*. 2011;17(5):783-790.
10. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
11. Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, et al. Hemophilia early arthropathy detection with ultrasound and hemophilia joint health score in the moderate hemophilia (MoHem) study. *Hemophilia*. 2021;27(2):e253-e259.
12. Poonnoose PM, Hilliard P, Doria AS, et al. Correlating clinical and radiological assessment of joints in hemophilia: Results of a cross-sectional study. *Hemophilia*. 2016;22(6):925-933.
13. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. HJHS 2.1 and HEAD-US assessment in the haemophilic joints: How do their findings compare? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(6):387-392.
14. Tamsel İ, Kavakli K, Özbek SS, et al. The value of ultrasonography in detecting early arthropathic changes and contribution to the clinical approach in patients of hemophilia. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(3):428-432.
15. Fang Y, Guo Y, Qin T, Luan Y, Zhang C. The correlation between the HEAD-US-C score and HJHS in hemophilic arthropathy of the knee. *J Ultrasound Med*. 2023;42(4):859-868.
16. Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with Haemophilic Arthropathy. *PLoSOne*. 2021;16(4): e0248952.

İNFRANİNGUİNAL ARTERYEL TIKAYICI HASTALIKTA ATEREKTOMİNİN ERKEN SONUÇLARI

Early Results of Atherectomy for Infrainguinal Arterial Occlusive Disease

Seyhan YILMAZ¹  Feryaz KIZILTAN² 

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, GİRESUN, TÜRKİYE

² Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Tıkayıcı periferik arter hastalığı tedavisinde aterektomi veya stent implantasyonu gibi ek tekniklerin balon anjioplastinin etkinliğini arttırmak için kullanılabilecekleri bildirilmekte olup aterektomi işleminin ciddi plakların hacminin azaltılması, balon anjioplasti için gerekli olan basınçların düşürülmesi ve damarın yeniden şekillendirilmesine imkân sağlama prensibi temelinde gerçekleştirildiği bildirilmektedir. Bu işleme yönelik mevcut verilerin genellikle tıkayıcı periferik arter hastalarını içeren çok az sayıdaki tek kollu veriler ve tek merkezli çalışmalarla sınırlı olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda infrainguinal tıkayıcı arteriyel hastalıklı hastalarda aterektomi deneyimimize ait erken dönem sonuçlarımızı yayınlamayı ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmamız şikâyetleri nedeniyle başarılı endovasküler revaskülarizasyon uygulanmış tıkayıcı infrainguinal arteriyel hastalıklı hastalardan periferik rotasyonel aterektomi işlemi uygulanmış olanlarda gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıkayıcı infrainguinal arteriyel hastalığı işlem öncesinde görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmişti. Aynı seansta hibrit revaskülarizasyon prosedürü uygulanmış, akut tromboembolektomi uygulanmış, endovasküler anevrizma tamiri uygulanmış, mevcut hastalıkları nedeniyle periferik bypass operasyonu uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Tüm işlemler angiografi ünitesinde veya skopi cihazı eşliğinde kalp ve damar cerrahisi ameliyat salonunda gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen 13 hastanın yaş ortalaması 65.23±13.57 idi. İşlemlerin 3 tanesinde intraprocedürel diseksiyon saptandı ve eş zamanlı stent implantasyonu ile tedavi edilmişlerdi. İşlemlerin 8 tanesinde stent implantasyonu (diseksiyon veya yetersiz lümen açıklığı nedeniyle) gerçekleştirilmişti. Çalışma hastalarının işlem sonrası servis takibinde mortalite ve psödoanevrizma saptanamamıştı.

Sonuç: Özellikle ciddi kalsifikasyonlar ve uzun segment oklüzyonların varlığında aterektomi uygulanmasının tıkayıcı infrainguinal arteriyel hastalıkta güvenli ve etkili bir tedavi alternatifini olabileceğini ve bununla ilgili prospektif çalışmalar yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Aterektomi, endovasküler, periferik arter hastalığı, anjioplasti

ABSTRACT

Objective: It is reported that additional techniques such as atherectomy or stent implantation can be used to increase the effectiveness of balloon angioplasty in the treatment of occlusive peripheral artery disease, and it is reported that atherectomy is performed based on the principle of reducing the volume of serious plaques, reducing the pressures required for balloon angioplasty, and allowing vessel reshaping. It is reported that the available data for this procedure are generally limited to very few single-arm data and single-center studies involving patients with occlusive peripheral arteries. In our study, we aimed to publish early results of our atherectomy experience in patients with infrainguinal occlusive arterial disease and discuss them in the light of the literature.

Material and Methods: Our retrospective study was conducted on patients with occlusive infrainguinal arterial disease who underwent successful endovascular revascularization, and those who underwent peripheral rotational atherectomy. Occlusive infrainguinal arterial disease of the patients included in the study was detected by imaging methods before the procedure. Patients who underwent hybrid revascularization procedure, acute thromboembolectomy, endovascular aneurysm repair, or peripheral bypass surgery due to existing diseases in the same session were not included in the study. All procedures were performed in the angiography unit or in the cardiovascular surgery operating room accompanied by a fluoroscopy device.

Results: The average age of the 13 patients evaluated in the study was 65.23±13.57. Intraprocedural dissection was detected in 3 of the procedures and was treated with simultaneous stent implantation. Stent implantation (due to dissection or insufficient lumen patency) was performed in 8 of the procedures. No mortality or pseudoaneurysm was detected in the post-procedure service follow-up of the study patients.

Conclusion: We think that atherectomy may be a safe and effective treatment alternative in occlusive infrainguinal arterial disease, especially in the presence of severe calcifications and long segment occlusions, and that prospective studies on this subject would be beneficial.

Keywords: Atherectomy, endovascular, peripheral arterial disease, angioplasty



Yazışma Adres / Correspondence:

Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, GİRESUN, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905320674178

Geliş Tarihi / Received: 05.01.2024

Dr. Seyhan YILMAZ

Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, GİRESUN, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drseyhanyilmaz61@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 11.01.2024

GİRİŞ

Yaşlılıkla ve risk faktörlerinin varlığı ile insidansının artmakta olduğu bildirilen tıkayıcı periferik arter hastalığının (PAH) tedavi seçeneklerinden bir tanesi olan endovasküler girişimlerin artık açık cerrahiden daha sık uygulanmakta olduğu ve tedavi alanının gittikçe genişlediği ifade edilmektedir (1-4). Özellikle kısa segment tıkayıcı PAH'ın endovasküler yöntemle tedavisinde balon anjiyoplastinin etkinliği tedavide iyice yerleşmiş ve kritik bacak iskemili hastalarda uzuv kurtarmada etkin olduğu da bildirilmektedir (1). Bununla birlikte aterektomi veya stent implantasyonu gibi ek tekniklerin balon anjiyoplastinin etkinliğini arttırmak için kullanılabilirler bildirilmekte olup (1,5). PAH'ın tedavisinde ciddi plakların hacminin azaltılması, balon anjiyoplasti için gerekli olan basınçların düşürülmesi ve damarın yeniden şekillendirilmesine imkân sağlama prensibi temelinde gerçekleştirilen bu işleme yönelik mevcut verilerin genellikle tıkayıcı periferik arter hastalarını içeren çok az sayıda tek kollu veriler ve tek merkezli çalışmalarla sınırlı olduğu bildirilmektedir (6,7). Aterektomi ile ilgili gerçekleştirilmiş çalışmalarda düşük komplikasyon oranları ve azalmış erken dönem majör yan etkiler gözlemlendiği, intraprocedürel başarı elde edildiği bildirilmekte olup yine bazı retrospektif çalışmalarda da çeşitli aterektomi tiplerinin başarılı olduğu ifade edilmektedir (8,9). Çalışmamızda infrainguinal tıkayıcı arteriyel hastalıklı hastalarda aterektomi deneyimimize ait erken dönem sonuçlarımızı yayınlamayı ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma 2017 yılında tıkayıcı periferik arter hastalığı nedeniyle aterektomi eşliğinde endovasküler revaskülarizasyon uygulanmış ve çalışma verileri elde edilebilen olgularda gerçekleştirildi. Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyuldu. Bu retrospektif çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.1.2024 tarih ve 2024.01.19 onay numarası ile etik kurul onayı almıştır. Şikâyetleri nedeniyle başarılı endovasküler revaskülarizasyon uygulanmış tıkayıcı infrainguinal arteriyel hastalıklı olgulardan periferik rotasyonel aterektomi işlemi içerenler çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya dahil edilen hastaların tıkayıcı infrainguinal arteriyel hastalığı işlem öncesi alt ekstremite arteriyel doppler ultrasonografi (DUS) veya Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) tetkiki görüntüleme yöntemleriyle saptanmıştı. Aynı seansta hibrit (*bypass* greftleme cerrahisi ve endovasküler işlem) revaskülarizasyon prosedürü uygulanmış, akut tromboemboliktomi uygulanmış, endovasküler anevrizma tamiri uygulanmış, mevcut tanıli hastalığı nedeniyle periferik *bypass* operasyonu uygulanmış,

başarısız girişim oluşan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Hastane tıbbi kayıt sisteminden hastaların çalışma bilgileri incelendi ve kaydedildi. Hastalara işlem öncesi dönemde 150 mg asetilsalisilik asit ve 75 mg klopidogrel tedavisi başlanmıştı. Tüm işlemler lokal anestezi eşliğinde angiografi ünitesinde veya skopi cihazı eşliğinde kalp ve damar cerrahisi bölümü ameliyat salonunda gerçekleştirilmişti. Arteriografi işleminden sonra hastalar heparinize edildi (5000 IU heparin) ve kılavuz tellerle (ihtiyaç halinde geçiş destek kateterleri yardımıyla) lezyon geçilmeye çalışıldı. Özellikle kalsifikasyonu daha yoğun ve uzun segment okluziv lezyonlarda ve işlemin etkinliğine göre rotasyonel aterektomi uygulaması ve vasküler cerrahin görüşüne göre ihtiyaç olması halinde ek tedavi seçenekleri (balon dilatasyon, stent implantasyonu) gerçekleştirildi. Aterektomi işlemi esnasında emboli koruyucu sistem kullanılmadı. Son olarak kontrol görüntüleme yapıldı ve yeterli akımın sağlanıp sağlanmadığının, anlamlı stenoz olup olmadığının (>%30) gözlenmesi ve herhangi bir ekstrasvazasyon, distal emboli veya diseksiyon oluşup oluşmadığı değerlendirildi. Hastaların introduserleri hasta servise alındığında çıkartıldı ve manuel kompresyon sonrası yaklaşık 6 saat kum torbası konularak takip edildi. Tüm hastalara işlem sonrası ömür boyu antiagregan tedavi (2 ay boyunca asetilsalisilik asit ve klopidogrel içeren ikili antiplatelet tedavi) önerildi. Hastalar işlem sonrası 1. günde serviste değerlendirildiler ve 1. hafta ve ilk 3 ayda rutin kontrole çağrıldılar.

Bu çalışmada sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) olarak gösterilmiş olup tanımlayıcı veriler, hasta sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. Bu tanımlayıcı çalışmada başka bir istatistiksel analiz yapılmadı.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 13 hastanın (12 tanesi erkek) yaş ortalaması 65,23±13,57 (42 ila 85 arasında) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İşlem esnasında ana arterlerde tedavi gerektiren distal emboli, akut trombus, damar perforasyonu gözlenmemişti. İşlemlerin 3 tanesinde diseksiyon gelişmiş ve eş zamanlı stent implantasyonu ile tedavi edilmişlerdi. İşlemlerin 8 tanesinde stent implantasyonu (diseksiyon veya yetersiz lümen açıklığı nedeniyle) gerçekleştirilmişti. İşlem esnasında gerçekleşen olaylar Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışma hastalarının işlem sonrası servis takibinde mortalite ve psödoanevrizma saptanmamış, bir hastada işlem sonrası inguinal hematoma nedeniyle lokal anestezi eşliğinde ana femoral arter onarımı yapılmıştı. Çalışma hastalarının erken dönem poliklinik kontrollerinde şikâyetlerinde azalma olduğu ve yürüme mesafelerinin arttığı bilgisi edinilmiş ve fizik muayene bulguları

eşliğinde yapılan değerlendirmede ek görüntüleme tetkiki ihtiyacı düşünülmemiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Değişken	N=13	%
Yaş (yıl)	65.23±13.57	
Erkek cinsiyet (%)	12	92.3
Sigara içiciliği	12	92.3
DM	10	76.9
KAH	6	46.15
Ortalama Fontaine evresi	3.15±0.37	
Ortalama yürüme mesafesi (metre)	28.46±14.63	

DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 2: Intraprosedürel olaylar

	N=13	%
Diseksiyon gelişimi	3	23.07
Başarılı revaskülarizasyon	13	100
Stent implantasyonu	8	61.5

TARTIŞMA

Özellikle kalsifiye, karmaşık veya uzun segment okluziv lezyonlar olmak üzere tıkayıcı PAH'ın endovasküler tedavisinde kullanılmakta olduğu ifade edilen aterektomi cihazlarının günümüzde *directional* (direkt), rotasyonel, orbital ve lazer aterektomi olmak üzere değişik mekanizmalara sahip çeşitlerinin olduğu bildirilmektedir (3,10). Mevcut aterektomi cihazları PAH'ın tedavisinde kullanılmakta olup aterektomi teknolojilerinin gelişmekte olduğu ve sonuçlara olumlu katkı sunacağı umulmaktadır (11). PAH'ın tedavisinde ciddi plakların hacminin azaltılması, balon anjiyoplasti için gerekli olan basınçların düşürülmesi ve arterin yeniden şekillendirilmesine imkân sağlama prensibi temelinde gerçekleştirildiği ifade edilen bu işleme yönelik mevcut verilerin genellikle tıkayıcı periferik arter hastalarını içeren çok az sayıdaki tek kollu veriler ve tek merkezli çalışmalarla sınırlı olduğu bildirilmektedir (3,12,13). Literatürdeki bazı retrospektif çalışmalarda çeşitli aterektomi tiplerinin başarılı sonuçlarının olduğu ifade edilmekle birlikte düşük komplikasyon oranları ve azalmış erken dönem majör yan etkiler gözlemlendiği, intraprosedürel başarı sağlandığı da bildirilmektedir (3,14,15). Literatürdeki bir çalışmada periferik vasküler girişim uygulanan tüm PAH vakalarının yaklaşık %15'inde aterektomi kullanımı olduğunun tespit edildiği, intermittan klodikasyon ve kritik bacak iskemili hastalarda aterektomi kullanımının neredeyse eşit olduğu ve çalışma yapıldığı dönemde aterektomi kullanım

oranının %6.8 arttığı; sınırlı takip süresine rağmen fayda gösteren sadece birkaç endüstri destekli randomize çalışma bulunmakta olduğu ifade edilmektedir (3). Yine literatürdeki bir çalışmada *directional* aterektominin diğer avantajları arasında arterde yabancı cisim bırakmıyor olması ve olası cerrahi anastomoz alanını etkilememesi olduğu belirtilmektedir (16).

TASC-II C lezyonların aterektomi ile endovasküler tedavisinde ilk sonuçların olumlu olduğunu ve hastaların çoğunda klinik parametrelerde iyileşme olduğunu bildiren literatürdeki bir çalışmada *directional* bir aterektomi kateterinin femoropopliteal arter hastalıklı hastaların revaskülarizasyonunda dayanıklılığını objektif olarak değerlendiren çok az sayıda başka yayın olduğunu ve bu yayınların öncelikli olarak daha uygun-kısa lezyonlara sahip intermittan klodikasyonlu hastalarda ve yalnızca 6 aylık açıklık verilerini bildirdiğini ve kendi çalışmalarındaki 6 aylık stenozsuz açık kalım süresinin de yine bildirilen %73 oranıyla oldukça benzer olduğu ifade edilmektedir (17,18). Yine aynı çalışmada bu hasta grubunda tekrarlayan semptomların ve restenozun yüksek insidansının gözlemlendiği ifade edilmekte olup, sonuçların periferik aterektominin genel dayanıklılığı hususunda endişe yarattığı ifade edilmektedir (17). Bir *directional* aterektomi cihazıyla periferik aterektomi uygulanan infrainguinal arter lezyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada (hem İK'lu hem de KBİ'li hastalarda) hem diz üstü hem de diz altı lezyonların tedavi edildiği ve işlemsel başarı oranının %97,6 olduğu, plak eksizyonundan sonra lezyonların sadece %6,3'ünde stent yerleştirilmesi ihtiyacının oluştuğunun bildirildiği ifade edilmektedir (11,19). *Directional* aterektomi ile ilgili bir çalışmada distal embolizasyon oranının %3,8, diseksiyon oranının %2,3, perforasyon oranının %5,3 ve tedavi gerektiren tüm komplikasyon oranının ise %7,6 olarak saptandığı ifade edilmektedir (11,20). Aterektomi işlemi sonrası zayıf açık kalım oranının işlem esnasında yetersiz aterosklerotik kitle çıkartılması ile ilgili olabileceği ifade edilmekle birlikte bunun aksine zamanla anjiografide görüntülenen yaygın restenoz ve geç başarısızlığın etiolojisinde intimal hiperplaziye düşündürdüğü de bildirilmektedir (17). Tıkayıcı femoropopliteal arter hastalarının revaskülarizasyonunda teknik olarak uygulanabilir bir alternatif olduğu bildirilmekte olan periferik aterektomi işleminin yüksek restenoz oranına rağmen, çok yüksek riskli hasta popülasyonu için orta vadede uzuvların kurtarılmasının kabul edilebilir görünmekte olduğu, bu nedenle yaşam beklentisi sınırlı ve kritik ekstremitte iskemisi olan hastalarda cihazın uygun bir seçenek olabileceği de bildirilmektedir (17).

Bununla birlikte, PAH olan hastaların endovasküler tedavisinde aterektomi uygulanması sonrasında diseksiyon gelişimi oranının daha fazla olduğunu

bildiren yayınlar da mevcuttur (21). Rotasyonel aterektomi cihazı olduğu bilinen *jetstream* aterektomi sistemi ile gerçekleştirilen bir çalışmada FPA ve infrapopliteal arter hastalıklı 172 hastanın endovasküler revaskülarizasyonu işleminde cihaz başarısı %99 olarak ifade edildiği bildirilmektedir (11,15). Bu cihazla endovasküler periferik aterektomi işleminin bilinen komplikasyonlarının; diseksiyon, distal embolizasyon, giriş yerinde hematoma, perforasyon, psödoanevrizma, trombüs oluşumu ve restenoz şeklinde ifade edildiği bildirilmekte olup geniş hasta sayılı farklı bir çalışmada ise iki farklı rotasyonel aterektomi cihazının birleşik embolizasyon oranının %22 olduğu ve bu cihazı kullanırken embolizasyon koruması kullanılmasının faydalı olabileceğinin ifade edildiği bildirilmektedir (22,23). Diğer bir rotasyonel aterektomi sistemi olduğu ifade edilen *Phoenix* Aterektomi Sistemi ile gerçekleştirilen bir çalışmada cihazın etkinliğinin ve güvenliğinin 105 hastada incelendiği ve intraprosedürel teknik başarı oranının %95,1 ve işlem sonrası ilk 30 günde majör istenmeyen olayların gelişmemesi oranının %94,3 olduğu bildirilmektedir (24).

Bizim çalışmamızdaki hastaların ağırlıklı olarak literatürdeki ifadelerle benzer şekilde uzun segment tıkayıcı arteriyel lezyonlu hastalar olduğu ve intraprosedürel başarı oranının (%30 ve altında stenoz) %100 olduğu saptandı. Çalışmamızdaki hastaların erken dönem kontrollerinde şikâyetlerinde azalma bildirdikleri saptandı. Çalışmamızda intraprosedürel komplikasyon oranının %23 (diseksiyon) olduğu saptanmış olup intraprosedürel majör arteriyel embolizasyon gözlenememişti. Yine çalışmamızda 8/13 hastada stent implantasyonu ihtiyacı oluşmuştu (direncili stenoz veya intraprosedürel diseksiyon nedeniyle).

Çalışmamızın az hasta sayısına sahip, tek merkezli, kısa takip süreli bir çalışma olması, kontrol grubunun olmaması ve retrospektif tasarımı gibi kısıtlılıkları mevcuttur.

Sonuç olarak, özellikle ciddi kalsifikasyonlar ve uzun segment oklüzyonların varlığında aterektomi uygulanmasının tıkayıcı infrainguinal arteriyel hastalıkta güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini ve bununla ilgili hasta sayısı fazla olan çalışmalar yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: SY; Analiz/Yorum: SY; Veri Sağlama: FK; Yazım: SY, FK; Gözden Geçirme ve Düzeltme: FK; Onaylama: SY, FK.
Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Araştırmaya katılan öğrencilere teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 31.1.2024 tarih ve 2024.01.19 onay numarası.

KAYNAKLAR

1. Abdullah O, Omran J, Al-Dadah AS, Aggarwal K, Enezate T. Atherectomy-assisted versus percutaneous angioplasty interventions for treatment of symptomatic infra-inguinal peripheral arterial disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019;4:e231-e242.
2. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-1324.
3. Sathish M, Julie MF, Edward JA, et al. Peripheral atherectomy practice patterns in the United States from the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2018;68(6):1806-1816.
4. Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH, et al. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2016;63(4):958-965.e1.
5. Henry M, Amor M, Ethevenot G, Henry I, Allaoui M. Percutaneous peripheral atherectomy using the rotablator: A single-center experience. *J Endovasc Surg.* 1995;2(1):51-66.
6. Shammis NW, Lam R, Mustapha J, et al. Comparison of orbital atherectomy plus balloon angioplasty vs. balloon angioplasty alone in patients with critical limb ischemia: Results of the CALCIUM 360 randomized pilot trial. *J Endovasc Ther.* 2012;19(4):480-488.
7. Eskelinen E, Alback A, Roth WD, et al. Infra-inguinal percutaneous transluminal angioplasty for limb salvage: A retrospective analysis in a single center. *Acta Radiol.* 2005; 46(2):155-162.
8. Gallagher KA, Meltzer AJ, Ravin RA, et al. Endovascular management as first therapy for chronic total occlusion of the lower extremity arteries: Comparison of balloon angioplasty, stenting, and directional atherectomy. *J Endovasc Ther.* 2011;18(5):624-623.
9. Shammis NW, Coiner D, Shammis GA, Dippel EJ, Christensen L, Jerin M. Percutaneous lower-extremity arterial interventions with primary balloon angioplasty versus Silverhawk atherectomy and adjunctive balloon angioplasty: Randomized trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(9):1223-1228.
10. Yılmaz S, Kızıltan F, Kalender M, Parlar H, Şaşkın H, Barış Ö. Popliteal access for endovascular procedures in femoropopliteal artery occlusive disease. *Adv Interv Cardiol.* 2023;19(3):277-283.
11. Akkus N, Abdulkali A, Jimenez E, Tandon N. Atherectomy devices: Technology update. *Med Devices: Evid Res.* 2015;8:1-10.
12. Engelberger S, van den Berg JC. Atherectomy in complex infrainguinal lesions: A review. *J Cardiovasc Surg (Torino.)* 2015;56(1):43-54.
13. Mukherjee D, Hashemi H, Contos B. The disproportionate growth of office-based atherectomy. *J Vasc Surg.* 2017;65(2):495-500.
14. Panaich SS, Arora S, Patel N, et al. In-hospital outcomes of atherectomy during endovascular lower extremity revascularization. *Am J Cardiol.* 2016;117(4):676-684.
15. Zeller T, Krankenberg H, Steinkamp H, et al. One-year outcome of percutaneous rotational atherectomy with aspiration in infrainguinal peripheral arterial occlusive disease: The multicenter pathway PVD trial. *J Endovasc Ther.* 2009;16(6):653-662.
16. Gürkan S, Gür Ö, Yüksel V. Kalsifiye stenotik süperfisyal femoral arter lezyonlarının tedavisinde direksiyonel

- aterektomi ile kombine edilmiş paklitaksel salınlı balon anjioplasti ve kendiliğinden açılan nitinol stent uygulamasının karşılaştırılması. *Düzce Tıp Fak Derg.* 2019;21(1):9-13.
17. Yancey AE, Minion DJ, Rodriguez C, Patterson DE, Endean ED. Peripheral atherectomy in TransAtlantic InterSociety Consensus type C femoropopliteal lesions for limb salvage. *J Vasc Surg.* 2006;44(3):503-509.
 18. Zeller T, Rastan A, Schwarzwalder U, et al. Percutaneous peripheral atherectomy of femoropopliteal stenoses using a new-generation device: Six-month results from a single-center experience. *J Endovasc Ther.* 2004;11(6):676-685.
 19. Ramaiah V, Gammon R, Kiesz S, et al. Midterm outcomes from the TALON Registry: Treating peripherals with SilverHawk: Outcomes collection. *J Endovasc Ther.* 2006;13(5):592-602.
 20. McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Garcia LA, DEFINITIVE LE Investigators. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):923-933.
 21. Janas A, Milewski K, Buszman P, et al. Comparison of long-term outcomes after directional versus rotational atherectomy in peripheral artery disease. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2020;16(1):76-81.
 22. Sixt S, Scheinert D, Rastan A, et al. One-year outcome after percutaneous rotational and aspiration atherectomy in infrainguinal arteries in patient with and without type 2 diabetes mellitus. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(4):520-529.
 23. Shrikhande GV, Khan SZ, Hussain HG, Dayal R, McKinsey JF, Morrissey N. Lesion types and device characteristics that predict distal embolization during percutaneous lower extremity interventions. *J Vasc Surg.* 2011;53(2):347-352.
 24. Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Atherectomy in peripheral artery disease: A review. *J Invasive Cardiol.* 2017; 29(4):135-144

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARININ SIKLIĞI VE ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Evaluation of the Frequency and Severity of Temporomandibular Joint Disorders in
Kırıkkale University Faculty of Dentistry Students*

Ismayıl MALIKOV¹  Türkan SEZEN ERHAMZA¹  Sevgi YURT ÖNCEL² 

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Kırıkkale Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, İstatistik Bölümü, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Temporomandibular eklem bozukluğu (TMB), çeşitli nöromusküler ve muskuloskeletal rahatsızlıkları kapsayan geniş bir terimdir. Epidemiyolojik çalışmalar, 20-40 yaş aralığındaki bireylerde TMB'nin yaygın olduğunu, ancak 60 yaş ve üzerinde nadir görüldüğünü göstermektedir. Bu araştırma, diş hekimliği öğrencileri arasında TMB'nin prevalansını ve şiddetini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencileri arasında yapılan kesitsel anket çalışması, 160 kız ve 80 erkek olmak üzere toplam 240 öğrenciyi kapsamaktadır. Fonseca Anamnestik Anketi kullanılarak veriler elde edilmiştir. Verilerin analizinde kategorik değişkenler arasında bağımsızlığı incelemek için Ki-kare çapraz tablo analizi yapılmıştır.

Bulgular: Şiddetli TMB, özellikle 5. sınıf öğrencilerinde daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Cinsiyet ile TMB arasında negatif bir ilişki belirlenmiş ve kadınlarda TMB olma riski erkeklere göre 1.909 kat daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: Bu araştırma, Diş Hekimliği Fakültesi öğrencileri arasında yüksek düzeyde TMB prevalansının olduğunu göstermiştir. Özellikle 5. sınıf öğrencilerinde belirlenen şiddetli TMB'nin, klinik eğitim ve stresle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, kadınlarda TMB prevalansının daha yüksek olması, stresin kadın öğrencilerde daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, gelecekteki tedavi ve önlemler için önemli bir temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diş hekimliği öğrencileri, kesitsel çalışmalar, prevalans, temporomandibular eklem bozuklukları

ABSTRACT

Objective: Temporomandibular joint disorders (TMD) is a wide term that encompasses a variety of neuromuscular and musculoskeletal issues. Epidemiological studies show that TMD is common in individuals aged 20–40 years, but rare in those aged 60 years and older. The purpose of this study is to determine the prevalence and severity of TMD among dentistry students.

Material and Methods: A cross-sectional survey was done among 240 students from the Faculty of Dentistry at Kırıkkale University (160 females and 80 males). The Fonseca Anamnestic Questionnaire was used to collect data. Chi-square cross-tabular analysis was used to evaluate the data and examine the association between two category variables.

Results: Severe TMD was detected at a higher rate, especially in 5th grade students. Gender and TMD were found to have a negative connection and the risk of having TMD was 1.909 times higher in females than in males.

Conclusion: The results of this study demonstrated that TMD is very common among dental school students. It is thought that severe TMD, especially in 5th-year students, may be related to clinical training and stress. In addition, the higher prevalence of TMD in females suggests that stress may be more prominent in female students. These findings provide an important basis for future treatment and precautions.

Keywords: Dental students, cross-sectional studies, prevalence, temporomandibular joint disorders



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905523306699

Geliş Tarihi / Received: 08.01.2024

Dr. Ismayıl MALIKOV

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: melikovismayil@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 11.02.2024

GİRİŞ

Temporomandibular eklem bozukluğu (TMB), temporomandibular eklemi (TME), çiğneme kaslarını ve/veya bu bileşenlerle ilişkili anatomik yapıları içine alan çeşitli nöromusküler ve muskuloskeletal rahatsızlıkları tanımlayan geniş kapsamlı bir terimdir (1). James Costen, 1934 yılında TME ve kulak ile ilişkili semptomları tanımlayarak "Costen Sendromu" adını verdiği bir durumu literatüre kazandırmıştır (2). Bu tanımın ardından, 1959 yılında Shore "temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu" kavramını geliştirmiş, Ramford ve Ash "fonksiyonel temporomandibular eklem bozuklukları" terimini önermişlerdir (3,4). Araştırmaların koordinasyonunu sağlamak amacıyla Amerikan Diş Hekimleri Birliği, bu rahatsızlıklar için "temporomandibular rahatsızlıklar" teriminin kullanılmasını tavsiye etmiştir (5). Epidemiyolojik araştırmalar, 20 ile 40 yaş aralığındaki bireylerde temporomandibular eklem rahatsızlıklarının daha yaygın olduğunu göstermektedir, buna karşın 60 yaş ve üzerindeki bireylerde bu tür şikayetlerin nadiren görüldüğü rapor edilmiştir (6-9). Solberg tarafından gerçekleştirilen klinik çalışmada, yaşları 18 ile 25 arasında değişen 739 öğrenci incelenmiştir (10). Araştırma sonuçlarına göre, öğrencilerin %76'sında TMB ile ilişkili en az bir semptom tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu semptomlara sahip öğrencilerin yalnızca %26'sı TMB'den kaynaklanan şikayetlerini ifade etmiştir. Çalışmanın bulguları, katılımcıların yaklaşık %50'sinin mevcut eklem sorunlarının farkında olmadığını göstermektedir. Yapılan bilimsel araştırmalar toplumun yaklaşık olarak her dört bireyinden birinde TMB'e işaret eden bulguların tespit edildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu bulguların sadece %10'una denk gelen bir kesimin semptomlarının tedavi gerektirecek düzeyde şiddetli olduğu gözlemlenmiştir (11-16).

Bu araştırmanın amacı, Fonseca Anamnestik Anketi kullanılarak, teşhis konulmamış diş hekimliği öğrencileri arasında TMB'nin prevalansını ve şiddetini değerlendirmektir. Bu çalışmada, sıfır hipotezlerimiz şunlardır: H01-Fonseca anketine göre TMB sınıflaması, öğrencinin sınıfından bağımsızdır; H02-TMB (var/yok) değişkeni öğrencinin cinsiyetinden bağımsızdır; H03-Fonseca anketine göre TMB sınıflaması, öğrencinin cinsiyetinden bağımsızdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, 25.10.2023 tarihinde Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 2023.10.15 karar numarası ile onaylanmıştır. Araştırma, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencileri arasında temporomandibular eklem rahatsızlıklarının prevalansı ve şiddetini değerlendirmek üzere tasarlanmış kesitsel bir anket çalışmasıdır.

Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde eğitim gören yaşları 20 ile 33 arasında değişen 160 kız, 80 erkek olmak üzere toplam 240 gönüllü öğrenciyi kapsamaktadır. Fonseca tarafından tasarlanan ve Arıkan ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlanan Anamnestik Anket formu, Google Forms üzerinde çevrimiçi olarak oluşturulmuş ve fakülte dekanlığı veri tabanında kayıtlı olan öğrencilere e-posta yoluyla gönderilerek, gönüllü olan öğrencilerden anketi doldurmaları istenmiştir (17,18). Fonseca Anamnestik Anketinde yer alan on soru, katılımcıların temporomandibular eklem ile ilişkili semptomların sıklığını ve şiddetini değerlendirmelerine olanak tanıyan çoktan seçmeli sorulardan oluşmaktadır ve bu soruların cevapları "evet", "bazen" ve "hayır" şeklindedir (Tablo 1) (18).

Katılımcıların, sorulara yanıt verirken herhangi bir zaman sınırlamasına tabi tutulmadıkları ve yalnızca "Evet" (10 puan), "Bazen" (5 puan) veya "Hayır" (0 puan) seçeneklerinden birini işaretlemeleri gerektiği belirtilmiştir. Toplanan puanlar, katılımcıların TMB varlığı ve şiddeti açısından dört farklı kategoriye ayrılmıştır: TMB bulunmayanlar (0-15 puan), Hafif düzeyde TMB (20-40 puan), Orta düzeyde TMB (45-60 puan) ve Şiddetli düzeyde TMB (70-100 puan) (Tablo 2).

Verilerin analizinde SPSS 27.0 programı uygulanmıştır. Ki-kare çapraz tablo analizi kullanılarak iki kategorik değişken arasındaki bağımsızlık ve ilişki değerlendirilmiştir. Testlerin anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada anlamlı fark yaratabilecek sonuçları belirlemek için G*power (v.3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Almanya) yazılımı kullanılarak yapılan güç analizine göre testin anlamlılık düzeyi 0.05, etki büyüklüğü 0.3 ve güç %95 için n=220 örneklem büyüklüğü yeterli olarak bulunmuştur.

Katılımcıların %13.8'i (n=33) 20 yaşında, %27.1'i (n=65) 21 yaşında, %35.4'ü (n=85) 22 yaşında, %14.6'sı (n=35) 23 yaşında ve %9.2'si (n=22) 24-33 yaş arasındaydı.

Öğrencilerin Fonseca anamnestik anket maddelerine verdikleri cevapların yüzdesi (%), madde puanlarının aritmetik ortalaması ve standart sapması Tablo 1'de, sınıflarına göre Fonseca sınıflandırmalarının frekansı (f) ve yüzdesi (%) Tablo 3'te verilmiştir. Fonseca sınıflandırmasının öğrencinin okumakta olduğu sınıftan bağımsız olduğu görülmüştür ($\chi^2=5.338$, $p=0.145$, $\text{Gamma}=0.017$). Fonseca Sınıflandırmasına göre TMB'si şiddetli olanların oranı 4. sınıflarda %32 ve 5. sınıflarda %68'dir (Tablo 3).

Tablo 1: Fonseca anamnestik anket maddelerinin betimsel istatistikleri

Maddeler	Hayır (0 Puan) %	Bazen (5 Puan) %	%	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma
1. Ağzınızı geniş açmada zorluk yaşıyor musunuz?	79.58	16.25	4.17	1.23	2.60
2. Çenenizi yanlara doğru hareket ettirmede zorluk yaşıyor musunuz?	81.25	11.2	7.50	1.31	2.94
3. Çiğnerken yorgunluk veya kas ağrısı hissediyor musunuz?	45.00	29.58	25.42	4.02	4.09
4. Sıkça baş ağrınız oluyor mu?	43.33	27.50	29.17	4.29	4.21
5. Boyun ağrınız ya da tutulmanız var mı?	30.00	24.17	45.83	5.79	4.29
6. Kulak ağrılarınız ya da çene eklemde ağrınız var mı?	63.75	20.42	15.83	2.60	3.77
7. Çiğnerken veya ağzınızı açarken çene eklemizde herhangi bir ses fark ettiniz mi?	42.50	17.50	40.00	4.88	4.55
8. Dişlerinizi sıkma veya gıcırdatma gibi bir alışkanlığınız var mı?	47.08	21.67	31.25	4.21	4.36
9. Dişlerinizin iyi bir şekilde oturmadığını hissediyor musunuz?	51.25	14.17	34.58	4.17	4.57
10. Kendinizi gergin (sınırlı) biri olarak düşünüyor musunuz?	30.83	40.83	28.33	4.88	3.85

Tablo 2: Fonseca Anketine göre temporomandibular eklem bozukluğu sınıflaması

Puan Aralığı	*TMB Sınıflandırması
0-15 puan	TMB-yok
20-40 puan	Hafif-TMB
45-65 puan	Orta-TMB
70-100 puan	Şiddetli-TMB

*TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu

Tablo 3: Öğrencinin sınıfı ile Fonseca Sınıflandırması arasındaki çapraz tablo

		Öğrencinin sınıfı		Toplam	* χ^2	*p	*Gamma	
		4. sınıf	5.sınıf					
Fonseca Sınıflandırması	TMB-yok	f	19	25	44	5.338	0.145	0.017
		Fonseca Sınıflandırması içinde %	43.2	56.8				
	Hafif-TMB	f	54	46	100			
		Fonseca Sınıflandırması içinde %	54.0	46.0				
	Orta-TMB	f	39	32	71			
		Fonseca Sınıflandırması içinde %	54.9	45.1				
Şiddetli-TMB	f	8	17	25				
	Fonseca Sınıflandırması içinde %	32.0	68.0					
Toplam	f	120	120	240				

* $p > 0.05$ ise İstatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur; χ^2 , ki kare hesaplanan değeri; p, hesaplanan p değeri; Gamma değeri; TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

Beşinci sınıfta okuyan öğrencilerin TMB'sinin ortalama değeri (Ort=38) ve standart sapma (SS=24) değerinin, 4. sınıf öğrencilerin TMB'sinin ortalama değeri (Ort=36) ve standart sapmasından (SS=19) daha büyük olduğu ve en büyük (Max=100) TMB puanının 5. sınıfta olduğu görülmektedir (Tablo 4).

TMB sınıflandırmasında kullanılan puanlamada 15 puan eşik değer olarak alınmış, <15 puan olanlar "TMB Yok", >15 puan olanlar "TMB Var" gruplarında sınıflandırılmıştır. TMB'nin cinsiyetten bağımsız

olmadığı, aralarında 0.5 büyüklüğünde negatif yönde bir ilişki olduğu görülmektedir ($\chi^2=10.909$, $p=0.001 < 0.05$, Gamma=-0.5). TMB'si olan öğrencilerden %71.4'ü kadın, %28.6'sı erkektir (Tablo 5).

Cinsiyet için Odds oranı 0.333 ve Odds oranı için güven aralığı [0.171, 0.651] olarak hesaplanmıştır. Buna göre Odds oranı anlamlıdır. Tablo 5'te yer alan 2x2 tipindeki çapraz tabloya ait göreceli risk değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Kadınlarda TMB olma riski erkeklere göre 1.909 kat daha fazladır. (Tablo 6).

Tablo 4: Sınıflara göre TMB puanlarının istatistikleri

	Öğrencinin sınıfı							
	4 sınıf				5 sınıf			
	*Ort.	*SS.	*Max.	*Min.	Ort.	SS.	Max.	Min.
TMB Puanı	36	19	85	0	38	24	100	0

*Ort, ortalama; SS, standart sapma; Max, maksimum; Min, minimum; TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

Tablo 5: TMB ve cinsiyet için çapraz tablo

		Cinsiyet		Toplam	* χ^2	*p	*Gamma	
		Kadın	Erkek					
TMB	TMB-yok	n	20	24	44	10.909	0.001	-0.5
		TMB içinde %	45.5	54.5	100.0			
	TMB-var	n	140	56	196			
		TMB içinde %	71.4	28.6	100.0			
		Cinsiyet içinde %	87.5	70.0	81.7			
Toplam	n	160	80	240				
	TMB içinde %	66.7	33.3	100.0				
	Cinsiyet içinde %	100.0	100.0	100.0				

* $p > 0.05$ ise İstatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur; χ^2 , ki kare hesaplanan değeri; p, hesaplanan p değeri; Gamma değeri; TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

Tablo 6: Risk tahminleri

n=240	Değer	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınırı	Üst Sınırı
Odds Oranı TMB için (TMB-yok / TMB-var)	0.333	0.171	0.651
Cinsiyetiniz: = kadın	0.636	0.455	0.890
Cinsiyetiniz: = erkek	1.909	1.347	2.706

TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

Tablo 7’de çalışmaya katılan öğrencilerin cinsiyete göre Fonseca sınıflarının frekansı (f) ve yüzdesi (%) verilmiştir. Fonseca sınıflandırmasının öğrencilerin

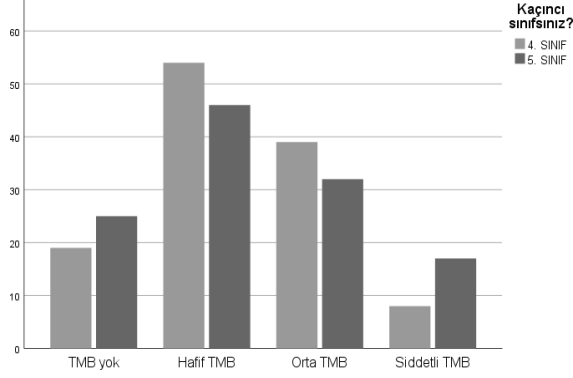
cinsiyetinden bağımsız olmadığı ve aralarında %38’lik bir pozitif ilişki olduğu görülmüştür ($\chi^2=14.775$ $p=0.002 < 0.05$, Gamma=0.379).

Tablo 7: Öğrencinin cinsiyeti ile Fonseca Sınıflandırması arasındaki çapraz tablo

		Cinsiyet		Toplam	* χ^2	*p	*Gamma	
		Kadın	Erkek					
Fonseca Sınıflandırması	TMB yok	f	20	24	44	14.775	0.002	0.379
		Cinsiyet içinde %	12.5	30.0	18.3			
	Hafif-TMB	f	65	35	100			
		Cinsiyet içinde %	40.6	43.8	41.7			
	Orta-TMB	f	56	15	71			
		Cinsiyet içinde %	35.0	18.8	29.6			
	Şiddetli-TMB	f	19	6	25			
		Cinsiyet içinde %	11.9	7.5	10.4			
Toplam	f	160	180	240				

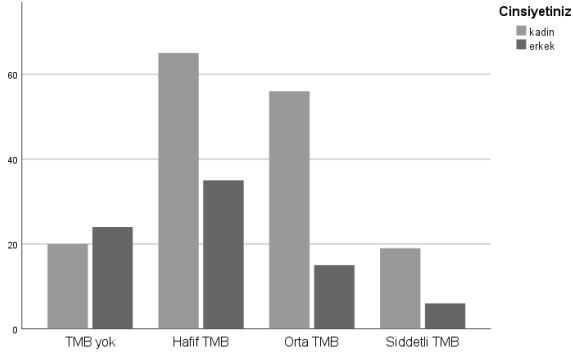
* $p > 0.05$ ise İstatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur; χ^2 , ki kare hesaplanan değeri; p, hesaplanan p değeri; Gamma değeri; TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

Şiddetli TMB'nin frekansının 5. sınıf öğrencileri arasında daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 1).



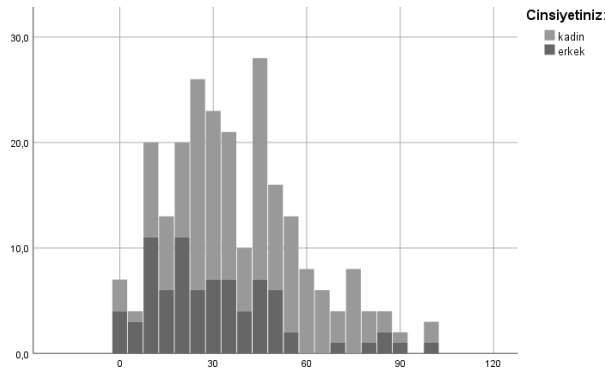
Şekil 1: Öğrencilerin okuduğu sınıfına göre Fonseca sınıflandırması dağılım grafiği
TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

Öğrencilerin cinsiyetine göre şiddetli TMB'nin görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır (Şekil 2).



Şekil 2: Öğrencilerin cinsiyetine göre Fonseca sınıflandırmasının frekans grafiği
TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

TMB puanlarının dağılımının verildiği Şekil 3'e göre, yüksek TMB puanlarının kadınlarda daha çok gözlemlendiği görülmektedir.



Şekil 3: Öğrencinin cinsiyetine göre TMB puanlarının dağılım grafiği
TMB: Temporomandibular eklem bozukluğu.

TARTIŞMA

Diş hekimliği öğrencileri arasında TMB prevalansı ve şiddetini değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçlarına

göre Türkiye'deki genç nüfusun bir kesiminde TMB şiddeti ve yaygınlığıyla ilgili bilgiler elde edilmiştir. Bu çalışmada kurulan hipotezlerin kararları şu şekildedir: H01 hipotezi reddedilemez ($p=0.145$). Fonseca anketine göre TMB sınıflaması, öğrencinin sınıfından bağımsızdır (Tablo 3); H02 hipotezi reddedildi ($p<0.01$). TMB (var/yok) değişkeni öğrencinin cinsiyetinden bağımsız değildir. Aralarında %50'lik negatif yönde bir ilişki vardır (Tablo 5); H03 hipotezi reddedildi ($p<0.01$). Fonseca anketine göre TMB sınıflaması, öğrencinin cinsiyetinden bağımsız değildir. Aralarında %37.8'lik pozitif yönde bir ilişki vardır (Tablo 7).

Fonseca anketi, TMB şiddet ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan bir ölçüm aracı olarak, kolay uygulanabilirlik, düşük maliyet ve kısa sürede etkili veri elde etme gibi avantajlara sahiptir (19). Daha önce, çeşitli araştırmacılar, TMB yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla Fonseca anketini kullanmıştır.

Çalışmamızın temel bulguları, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrencileri arasında temporomandibular eklem rahatsızlıklarının yaygın olduğunu (%81.7) göstermektedir. TMB'si olan katılımcıların %51'inde hafif, %36.2'sinde orta ve %12.8'inde ise şiddetli TMB olduğu tespit edilmiştir. Türken ve ark. diş hekimliği öğrencileri arasında yaptığı çalışmada katılımcıların %51.74'ünde hafif, %21.51'inde orta ve %6.39'unda ise şiddetli TMB olduğunu bildirmiştir (20).

Elde ettiğimiz bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur. Önceki araştırmalar, özellikle genç yetişkinler ve üniversite öğrencileri arasında TMB sıklığının arttığını öne sürmüştür ve kadınların, erkeklere oranla TMB prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (20-23). Çalışmamızda kızlarda TMB görülme oranı (%71.4), erkeklerden (%28.6) anlamlı ölçüde daha yüksektir. Kadınlarda TMB prevalansının yüksek olması, düzenli hormonal değişimler, kas yapıları ve bağ dokusunun farklı özellikleri gibi farklı fizyolojik özellikleriyle ilişkili olabilir (11,19,24). Bu çalışma, bu popülasyon içindeki TMB'nin prevalansını ve şiddetini analiz etmektedir. Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmaların metodolojik farklılıklarını ve çeşitli popülasyonlardaki sonuçları da göz önüne alarak elde ettiğimiz bulguların genel geçerliliği üzerine bir perspektif sunmaktadır.

Bu çalışmada, her sınıftan eşit sayıda öğrenci ankete katılmış olmakla birlikte, cinsiyet dağılımı eşit değildir. Gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalarda, 1., 2. ve 3. sınıf öğrencilerinin araştırmaya dahil edilmesi ve benzer oranda kız ve erkek öğrenciyle çalışılması daha farklı sonuçlar açığa çıkarılabilir.

Sonuç olarak bu araştırma, Diş Hekimliği Fakültesi öğrencileri arasında yüksek düzeyde TMB prevalansının

tespit edildiğini göstermiştir. Özellikle 5. sınıf öğrencilerinde belirlenen şiddetli TMB'nin, öğrencilerin klinik eğitimlerinin yoğunluğu ve stres seviyelerindeki artışla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek TMB prevalansı bulunması, kadın öğrencilerin stresi daha yoğun bir şekilde yaşadığını düşündürülebilir.

Çatışma Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir: IM, TSE; Planlama: IM, TSE; Analiz/Yorum: SYÖ, TSE, IM; Veri Sağlama: IM; Yazım: IM, TSE, SYÖ; Gözden Geçirme ve Düzeltme: IM, TSE, SYÖ; Onaylama: TSE

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmada herhangi kişi ya da kurumdan finansal destek alınmamıştır. Çalışmamıza katılan öğrencilere teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2023.10.15, Tarih: 25/10/2023).

KAYNAKLAR

1. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(2):441-453.
2. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1934;106(10):805-819.
3. Shore NA. Occlusal equilibration and temporomandibular joint dysfunction. 1st ed. Philadelphia. Lippincott Company, 1959:113-114.
4. Ramfjord SP, Ash MM. Occlusion. 2nd ed. Philadelphia. Saunders Publishing Ltd., 1971:25.
5. Griffiths RH. Report of the president's conference on the examination, diagnosis, and management of temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc.* 1983;106(1):75-77.
6. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain.* 1988;32(2):173-183.
7. Ow RKK, Loh T, Neo J, Khoo J. Symptoms of craniomandibular disorder among elderly people. *J Oral Rehabil.* 1995;22(6):413-419.
8. Greene CS. Temporomandibular disorders in the geriatric population. *J Prosthet Dent.* 1994;72(5):507-509.
9. Dworkin SF, LeResche L, Von Korff MR. Diagnostic studies of temporomandibular disorders: Challenges from an epidemiologic perspective. *Anesth Prog.* 1990;37(2-3):147-154.
10. Solberg WK, Woo MW, Houston JB. Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. *J Am Dent Assoc.* 1979;98(1):25-34.
11. Rugh JD, Solberg WK. Oral health status in the United States: Temporomandibular disorders. *J Dent Educ.* 1985;49(6):398-406.
12. Schiffman EL, Friction JR, Haley DP, Shapiro BL. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc.* 1990;120(3):295-303.
13. Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. Treatment received, treatment demand, and treatment need for

temporomandibular disorders in 35-year-old subjects. *Cranio.* 2002;20(1):11-17.

14. Bibb CA, Atchison KA, Pullinger AG, Bittar GT. Jaw function status in an elderly community sample. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995;23(5):303-308.
15. De Kanter RJ, Käyser AF, Battistuzzi PG, Truin GJ, Van 't Hof MA. Demand and need for treatment of craniomandibular dysfunction in the Dutch adult population. *J Dent Res.* 1992;71(9):1607-1612.
16. Epker J, Gatchel RJ. Prediction of treatment-seeking behavior in acute TMD patients: Practical application in clinical settings. *J Orofac Pain.* 2000;14(4):303-309.
17. Fonseca DM, Bonfante G, Valle AL, Freitas SFT. Diagnostico pela anamnese da disfuncao craniomandibular. *Rev Gaucha Odontol.* 1994;42(1):23-28
18. Arıkan H, Citaker S, Uçok C. Psychometric properties of the Fonseca Anamnestic Index (FAI) for temporomandibular disorders: Turkish version, responsiveness, reliability, and validity study. *Disabil Rehabil.* 2023;17:1-8.
19. Bevilacqua-Grossi D, Chaves TC, De Oliveira AS, Monteiro-Pedro V. Anamnestic index severity and signs and symptoms of TMD. *Cranio.* 2006;24(2):112-118.
20. Türken R, Büyük SK, Yaşa Y. Diş hekimliği fakültesi öğrencilerinde temporomandibular eklem rahatsızlıklarının ve ağız sağlığı alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2020;2(2):208-213.
21. Gulzar K, Islam F, Thakur AR, Shahzad S, Haider S, Tanveer H. Prevalence of TMJ pain associated with stress in undergraduate university students-A cross sectional study. *Pakistan Biomed J.* 2022;37-40.
22. Ayalı A, Ramoğlu S. Kuzey Kıbrısta diş hekimliği fakültesi öğrencilerinde temporomandibular eklem disfonksiyonunun prevalansı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2015;24(3):367-372.
23. Nomura K, Vitti M, de Oliveira AS, et al. Use of the Fonseca's questionnaire to assess the prevalence and severity of temporomandibular disorders in Brazilian dental undergraduates. *Braz Dent J.* 2007;18(2):163-167.
24. Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age. *J Orofac Pain.* 2000;14(4):310-319.

PIRAZOL-AKRİDİN TÜREVİ SENTEZİNİN SKBR-3 İNSAN MEME KANSERİ HÜCRE HATTINDA POTANSİYEL ANTİKANSER AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Potential Anticancer Activity of Pyrazole-Acridine Derivative Synthesis on SKBR-3 Human Breast Cancer Cell Line

Yusuf KÜÇÜKBAĞRIÇIK¹  Mohammadreza DASTOURI²  Muna ELMUSA³ 
Fatıma ELMUSA⁴  Hümeyra YILMAZ⁵  Rahmi KASIMOĞULLARI⁶ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, ANKARA, TÜRKİYE

² Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

³ Elfurat Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Limited Şirketi, ANKARA, TÜRKİYE

⁴ Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Bölümü, ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

⁵ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Bölümü, ANKARA, TÜRKİYE

⁶ Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, KÜTAHYA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Antikanser aktiviteye sahip heterosiklik bileşikler arasında yer alan, içerdikleri iki nitrojen atomu ile pirazol ve bir nitrojen atomu ile akridin türevleri, kanser, nörolojik bozukluklar ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın temel hedefi, sentezlenen pirazol ve akridin bileşiğinin, özellikle insan meme kanseri (SKBR-3) hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesini araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma kapsamında, 2-hidrazinobenzotiyazol ve 4-kloroasetofenon kullanılarak sentezlenen hidrazona dayalı olarak pirazol-4-karbaldehit elde edilmiştir. Pirazol-4-karbaldehit, 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion ve 4-nitroanilin kullanılarak halkalandırma yöntemiyle yeni bir pirazol-akridin türevine (3-ACH) dönüştürülmüştür. 3-ACH, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi, Nükleer Manyetik Rezonans, Kütle Spektrometrisi ve elemental analiz kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu çalışmada, SKBR-3 hücrelerinde 3-ACH'nin sitotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla farklı dozlarda (50, 100 ve 150 µg/mL) ve farklı sürelerde (12 ve 24 saat) hücre canlılığı testi ile analiz edilmiştir. Ayrıca, 3-ACH uygulamasının ardından BAX, Kaspaz-3, Kaspaz-8 ve Kaspaz-9 apoptoz yollarını immün boyama yöntemiyle incelemiştir.

Bulgular: 3-ACH'nin insan meme kanseri hücrelerinde sitotoksik etkiler gösterdiğini, bu etkilerin dozaj ve süre ile ilişkili olduğunu gösterdik. Apoptozun içsel yollardan sorumlu olan Kaspaz-9 ve BAX, dışsal yollardan sorumlu olan Kaspaz-8 sentezi immün boyama yöntemi ile artışı gösterilmiştir. Ayrıca hem içsel hem de dışsal yollardan sorumlu olan Kaspaz-3'ün protein sentezi de belirgin bir şekilde artmıştır.

Sonuç: Bu bulgular, 3-ACH'nin hem içsel hem de dışsal apoptoz yollarını aktive ederek sitotoksik etkilerine katkıda bulunabilir. Araştırmamızın bulguları, 3-ACH'in kanser tedavisi için umut verici bir ajan olarak değerlendirilmesine yönelik kanıtlar sunmaktadır. 3-ACH tedavisinin apoptotik yanıtındaki rolü daha detaylı şekilde anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: SKBR-3, akridin, pirazol, sitotoksiste, apoptoz

ABSTRACT

Objective: Among heterocyclic compounds with anticancer activity, derivatives of pyrazole containing two nitrogen atoms and acridine containing one nitrogen atom have shown promising results in the treatment of cancer, neurological disorders, and infectious diseases. The main objective of this study is to investigate the anticancer activity of the synthesized pyrazole and acridine compound, particularly on human breast cancer (SKBR-3) cells.

Material and Methods: In this study, pyrazole-4-carbaldehyde was obtained based on hydrazone (HT) synthesized using 2-hydrazinobenzothiazole and 4-chloroacetophenone. Pyrazole-4-carbaldehyde was converted to a new pyrazole-acridine derivative (3-ACH) by cyclization using 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione and 4-nitroaniline. 3-ACH was characterized using Fourier Transform Infrared Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance, Mass Spectrometry, and elemental analysis. The cytotoxic effects of 3-ACH on SKBR-3 cells were evaluated using the cell viability test at different doses (50, 100, and 150 µg/mL) and durations (12 and 24 hours). Additionally, the synthesis of BAX, Caspase-3, Caspase-8, and Caspase-9 apoptotic pathways was examined through immunostaining after 3-ACH application.

Results: We demonstrated that 3-ACH exhibits cytotoxic effects on human breast cancer cells, and these effects are dose and duration-dependent. The synthesis increase of Caspase-9 and BAX responsible for intrinsic pathways and Caspase-8 responsible for extrinsic pathways was shown through immunostaining. Moreover, the protein synthesis of Caspase-3, responsible for both intrinsic and extrinsic pathways, significantly increased.

Conclusion: These findings suggest that 3-ACH may contribute to its cytotoxic effects by activating both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. The results of our study provide strong evidence for considering 3-ACH as a promising agent for cancer treatment. Further research is needed to understand the role of 3-ACH in the apoptotic response in more detail.

Keywords: SKBR-3, acridine, pyrazole, cytotoxicity, apoptosis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905448602389

Geliş Tarihi / Received: 04.02.2024

Dr. Yusuf KÜÇÜKBAĞRIÇIK

E-posta / E-mail: yusufba@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 01.04.2024

GİRİŞ

Kadınlarda meme kanseri, yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka (%11,7) ile en yaygın teşhis edilen kanser türü olarak bulunmuştur. Ardından akciğer (%11,4), kolorektal (%10), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri gelmiştir (1). Meme kanseri tedavisinde cerrahi müdahale, radyasyon terapisi, kemoterapi, hormonal terapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Multidisipliner yaklaşım, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre en etkili ve koordineli tedavi planını oluşturmayı amaçlar. Bu yaklaşım, meme kanseri üzerine yapılan araştırmaları ve tedavi seçeneklerini kapsar. Cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi, kemoterapi, hormonal tedavi ve hedefe yönelik tedavilerin uyumlu bir şekilde bir araya getirildiği multidisipliner yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve sağkalım oranlarını iyileştirebilir. Moleküler biyoloji ve ilaç kimyasındaki hızlı ilerlemeler, yeni biyolojik hedeflere yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu bağlamda, özellikle heterosiklik bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi, ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (2). Heterosiklik bileşikler sınıfına giren akridin ve türevleri, meme kanseri ve diğer kanser türleriyle mücadelede potansiyel terapötik ajanlar olarak önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır (3). Akridinler hem doğal kaynaklardan elde edilebilen hem de sentetik yollarla üretilebilen polisiklik aromatik bileşiklerdir ve antimikrobiyal, antipsikotik, antioksidan ve antitümör gibi birçok aktivite sergiledikleri bildirilmiştir (4-6). Akridin ve türevlerinin kanser hücrelerine karşı gösterdiği aktivitenin arkasındaki etki mekanizmaları çeşitlilik göstermektedir (3). Ancak bu bileşiklerin antikanser aktivitesi DNA'ya bağlanma ve topoizomera inhibitasyonu üzerine dayandığı, bunun da apoptoz ve hücre döngüsü arestine neden olabileceği belirtilmiştir (7).

Bir diğer heterosiklik bileşikler sınıfına giren pirazol, beş üyeli heterosiklik bir halka yapısına sahiptir ve bu özelliği, moleküler etkileşimlerde çeşitlilik sağlayarak çeşitli biyolojik aktiviteler sergilemesine katkıda bulunmuştur (8). Bu çerçevede, pirazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri geniş bir yelpazede incelenmiş ve antibakteriyel, antifungal, antiparazitik, antiviral ve anti-inflamatuar gibi çeşitli yönlerden etkili olduğu bulunmuştur (9). Buna ek olarak, yapılan çalışmalar, pirazol türevlerinin kanser hücrelerinde apoptozu indükleyebildiğini ve bazı kanser hücrelerinin büyümesini engellediğini ortaya koymuştur (10).

Pirazol-4-karbaldehit genellikle pirazol içeren organik bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (11). Ayrıca, akridin içeren bileşiklerin sentez yöntemlerinden biri olan Hantzsch reaksiyonunda aldehit, 1,3-sikloheksadion ve amin

kullanılmaktadır (6). Aldehit türevi olarak pirazol-4-karbaldehit kullanmak hem pirazol hem akridin içeren bileşik sentezi sağlayacağından bu çalışmada kullanılmıştır. 1,3-sikloheksadion türevi olarak 5,5-dimetil-1,3-sikloheksadion (dimedon) ve amin olarak 4-nitroanilin kullanılmıştır.

Bu çalışmada, 3-ACH'nin SKBR-3 hücrelerindeki sitotoksitesi ve apoptozu indükleyebilme kapasitesi araştırıldı. 3-ACH, farklı dozlarda (50, 100 ve 150 µg/mL) ve farklı sürelerde (12 ve 24 saat) uygulanarak sitotoksik etkileri, WST-1 testi kullanılarak analiz edildi. Apoptoz belirtilerini değerlendirmek amacıyla, içsel ve dışsal yollardan sorumlu kaspaz yolları (BAX, kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9) immün boyama yöntemi ile araştırıldı. Bu çalışma, 3-ACH'in SKBR-3 hücrelerindeki biyolojik etkilerini anlamak ve potansiyel antikanser özelliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasal Sentez

Çalışma boyunca kullanılan çözücüler damıtılarak kullanılmıştır. 2-(2-(1-(4-klorofenil)etilidin)hidrazino)benzo[d]tiyazol (HT) sentezi için bir balon içerisine 1 g (6 mmol) 2-hidrazinobenzotiyazol ve 0,94 g (6 mmol) 4-kloroasetofenon karıştırılarak, 20 mL etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,4 mL asetik asit ilavesi yapılarak 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oluşan bej renkli çökelek 2:1 oranında su-etanol karışımında yıkandı. Daha sonra bütanolde kristallendirilerek saflaştırıldı.

1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)-1H-pirazol-4-karbaldehit (P4C) sentezi için buz banyosunda 20 dakika bekletilen 0,55 mL (6 mmol) POCl₃ (fosforil klorür)'ün üzerine 2 mL soğutulmuş DMF (*N,N*-dimetil formamit) damla damla ilave edildi. Birkaç dakika karıştırıldıktan sonra, karışımın üzerine 0,301 g (1 mmol) HT bileşiği eklendi. Karışım 30 dakika buz banyosunda ve 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat yağ banyosunda 80-90 °C'de reflüks edildi. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra buzlu su eklendi ve oluşan kahverengi çökelek toluende kristallendirilerek saflaştırıldı.

9-(1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)-1H-pirazol-4-il)-3,3,6,6-tetrametil-10-(4-nitrofenil)-3,4,6,7,9,10-hekzahidroakridin-1,8(2H,5H)-dion (3-ACH) sentezi için 0,340 g (1 mmol) (P4C) ve 0,019 g (0,1 mmol) *P*-TSA (tolüensülfonik asit), 10 mL THF (tetrahidrofuran) içerisinde çözüldü. Karışımın üzerine 0,280 g (2 mmol) 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion eklenerek 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0,138 g (1 mmol) 4-nitroanilin ilave edilerek 6 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oluşan sarı çökelek su ile yıkandı ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı (12).

Karakterizasyon

Çalışmada gerçekleştirilen reaksiyonların ilerlemesini takip etmede DC-Alufolien 20x20 cm Kieselgel 60 F254

analitik ince tabaka kromatografisi (TLC) plakaları ve Camag (254-366 nm) UV lambası kullanıldı. Elde edilen bileşiklerin erime noktası Barnstead Electrothermal 9200 cihazı ile ölçüldü.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarını karakterize etmek için FT-IR (Bruker Optics Vertex 70), HPLC-TOF/MS (Agilent 6530) ve NMR (Agilent 600 MHz) kullanıldı. ¹H-NMR analizinde 600 MHz, ¹³C-NMR analizinde 150 MHz kullanıldı. NMR analizlerinde tüm bileşikler CDCl₃ ile çözüldü (¹H-NMR'da çözücünün kimyasal kayma değeri 7.26 ppm ve ¹³C-NMR'da 77.2 ppm). Son olarak Leco CHNS-932 cihazı ile bileşiklerin elementel analizi gerçekleştirildi.

Hücre Kültürü

Çalışmada Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu (ATCC)'nden temin edilen SKBR-3 İnsan meme kanseri hücre hattı (ATCC® HTB-30™) kullanıldı. Hücreler, %10 FBS (Biowest, S181H-500), %1 penisilin/streptomisin (10.000 U/mL-10.000 µg/mL) (Gibco, 10378016) ve %1 L-glutamin (Gibco, 25030081) içeren McCoy's 5A medyumunda kültür edildi. Hücreler 37°C'de %5 CO₂ ile inkübe edildi ve 2 günde bir medyumunu değiştirilerek çoğaltıldı. Hücre canlılığı ve büyüme oranları mikroskop altında incelendi. %90 konfluensiye ulaşan hücreler (Pasaj 1-3) sitotoksosite ve immün boyama deneylerinde kullanıldı. Bu çalışma *in vitro* olarak gerçekleştirildiğinden etik kurul izni gerekmemektedir.

Sitotoksosite Testi

Sentezlenen bileşiklerin anti-kanser aktivitesini belirlemek için, WST-1 kiti (Takara Premix WST-1 MK400) kullanılarak SKBR-3 hücreleri üzerinde sitotoksosite testi gerçekleştirildi. Bunun için hücreler, 96-kuyucuklu plakalara 8000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi. 24 saatlik inkübasyonun ardından hücrelerin medyumunu, dimetil sülfoksit (%0,1 DMSO) içinde çözülmüş, 50 µg/mL, 100 µg/mL ve 150 µg/mL konsantrasyonlarındaki medyumlar eklendi. 96-kuyucuklu plakalar daha sonra 12 ve 24 saat süreyle 37°C'de %5 CO₂ altında inkübe edildi. İnkübasyon süresi tamamlanan hücrelerin üzerine kitin protokolünde açıklandığı gibi WST-1 solüsyonu eklendikten sonra spektrofotometri (Tecan, Infinite® 200Pro) kullanarak 450 nm'de absorbansta ölçüm gerçekleştirildi. Sonuçların tekrarlanabilirliğini doğrulamak için deneyler altı kez tekrarlandı.

İmmün Boyama

SKBR-3 hücreleri *coverslips*lerin olduğu kültür ortamında yetiştirildi ve daha sonra *coverslips*lerin üzerine 3.5x konsantrasyonunda paraformaldehit (Sigma-158127) ile sabitlendi. PBS (Gibco, 14190-094) kullanılarak hücreler yıkanarak sabitleme işlemi sonlandırıldı. Daha sonra hücreler PBS azid (Chemcruc, SC-296028) içinde muhafaza edildi. Sabitlenmiş hücreler, +4 °C'de 24 saat boyunca Bax (Abcam, ab32503, tavşan), kaspaz-3

(Abcam, ab13847, tavşan) kaspaz-8 (Abcam, ab32125, tavşan) ve kaspaz-9 (Abcam, ab202068, tavşan) birincil antikolarla ayrı ayrı inkübe edildi. Bağlanmamış antikoları elimine etmek için iki kez PBS ile yıkandı. Hücreler, 37 °C'de 2 saat boyunca ikincil antikor (Sigma, F9887) ile etiketlenmiş floresein izotiyosiyanat (FITC, anti-tavşan) ile inkübe edildi. PBS ile tekrar yıkandıktan sonra, 30 dakika boyunca 37 °C'de 7- aminoaktinomisin D (7-AAD) DNA boyası ile inkübe edildi. Numuneler, PBS ile üç kez yıkandıktan sonra bir *mounting medium* ile kaplandı. Slaytlar, floresan mikroskop altında incelenene kadar -20 °C'de saklandı. Spesifik olmayan etkileşimi ortadan kaldırmak için negatif kontrol olarak sadece ikincil antikor kullanıldı. *İstatistiksel Analiz* Araştırmada elde edilen sitotoksosite verilerinin istatistiksel analizi, GraphPad Prism 9 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasında karşılaştırmalar yapmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanıldı. Bu deneylerde verilerin normal bir dağılıma sahip olup olmadığını kontrol etmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normalite testleri kullanıldı. Verilerin normal bir dağılıma sahip olduğu tespit edildi ve bunlar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırıldı. p<0.05 olan tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada pirazol-akridin türevi iki aşamada gerçekleştirilmiştir (Şekil 1). Bunun için ilk aşamada 4-kloroasetofenon ve 2-hidrazinobenzotiyazol kullanılarak HT bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra benzotiyazol grubu içeren başlangıç bileşiği olan P4C'nin sentezi için HT bileşiğine Vilsmeier-Haack reaktifi eklenmiştir (13). İkinci aşamada ise sentezlenen P4C, 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion ve 4-nitroanilin bileşiği ile etkinleştirilerek 3-ACH dönüştürülmüştür. Sentezlenen P4C'in verim %83 ve EN. 224-225 °C bulunurken, sentezlenen 3-ACH'nin verim %62 ve EN.

280-282 °C olarak bulunmuştur.

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapısı ve içerdiği fonksiyonel grupları incelemek için FT-IR analizi gerçekleştirildi.

Şekil 2'de gösterildiği gibi P4C, aromatik C-H bağlarının varlığını gösteren, 3066 cm⁻¹'de absorpsiyon piki vermiştir. 1696 cm⁻¹'deki gözlemlenen pik, P4C'in aldehit grubuna ait karbonil grubunun varlığını gösterir. 1600-1450 cm⁻¹ aralığındaki pikler, bileşiğin beklenen yapısı ile tutarlı olan C=C ve C=N bağlarının varlığını göstermektedir.

P4C'nin türevi olan 3-ACH yine 3066 cm⁻¹'de aromatik C-H bağlarına ait piki göstermiştir. 2959 ve 2869 cm⁻¹'deki pikler, alifatik C-H bağlarının varlığını göstermektedir. 1656 cm⁻¹'deki pik, bileşiğin keton

grubuna ait karbonil grubunun varlığını gösterir. 1600-1450 cm^{-1} aralığındaki pikler, bileşikte bulunan $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ bağlarına aittir. Son olarak, 1532 ve 1388 cm^{-1} 'deki absorpsiyon pikleri, molekülde bulunan nitro gruplarının olduğunu göstermektedir.

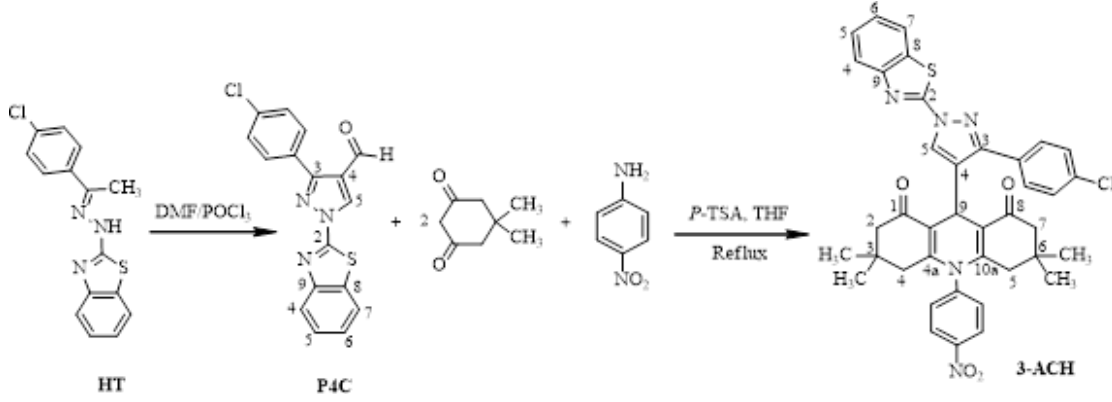
Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

Bu çalışmada, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analizleri gerçekleştirilmiştir.

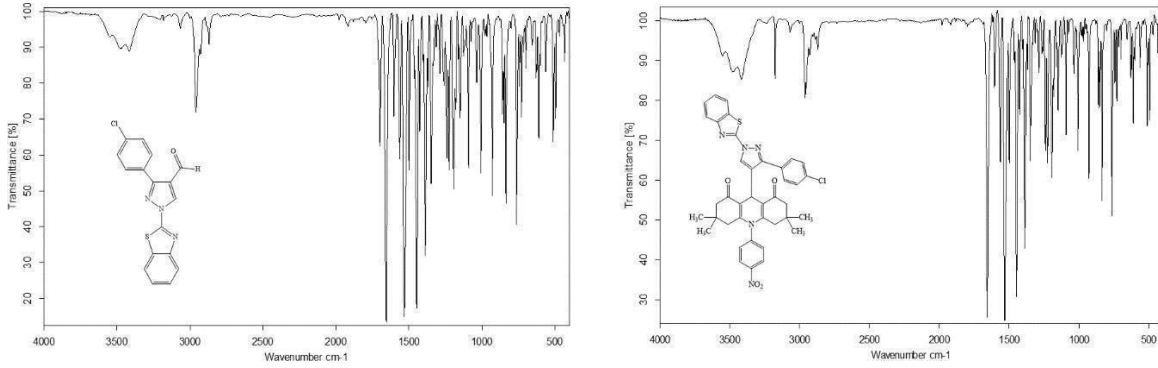
P4C'nin ^1H -NMR spektrumunda aldehit protonuna (CHO) atfedilen 10.08 ppm'de tekli (singlet) bir sinyal

ve pirazolün (C_5H) karbonuna bağlı protona karşılık gelen 9.08 ppm'de başka bir tekli sinyal ortaya çıkarmıştır. Aromatik protonlar 7.97-7.42 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir (Şekil 3).

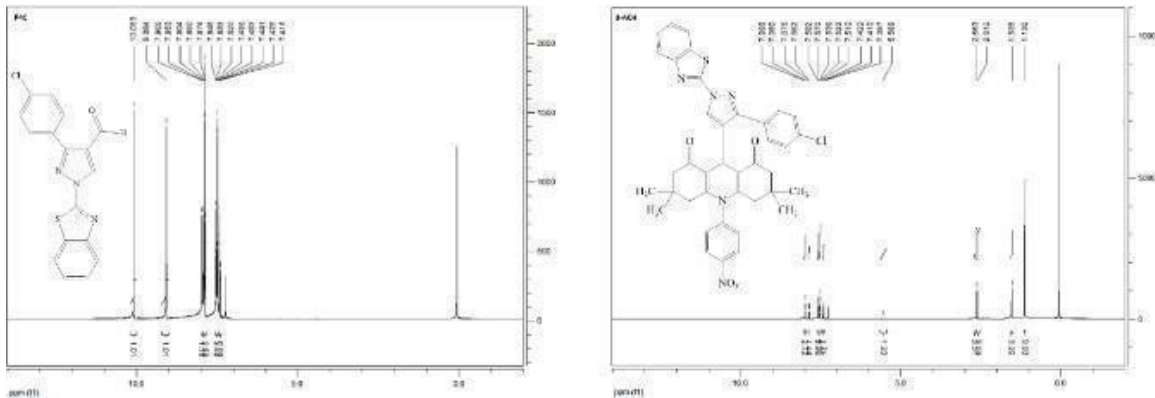
P4C'nin ^{13}C -NMR spektrumu için, 183.73 ppm'deki sinyal aldehit karbona ($\text{C}=\text{O}$) atfedilirken, 168.19 ppm ve 153.94 ppm'deki sinyaller sırasıyla benzotiyazol halkasındaki C_2 ve C_9 karbon atomlarına işaret etmektedir. 150.64 ila 121.78 ppm arasında gözlenen 12 pik, aromatik karbondan kaynaklanmaktadır (Şekil 4).



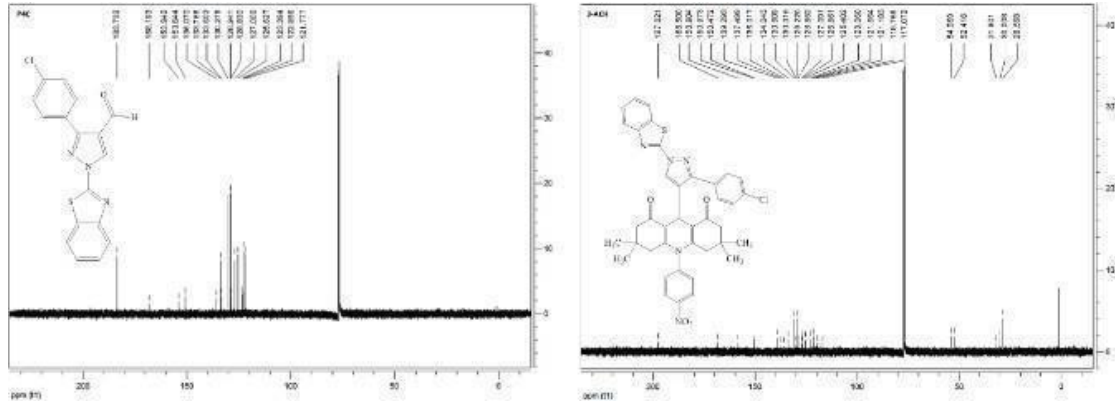
Şekil 1: Hidrazondan pirazol-akridin türevi sentezi



Şekil 2: P4C ve 3-ACH'nin FT-IR spektrumu



Şekil 3: P4C ve 3-ACH'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4: P4C ve 3-ACH'nin ¹³C-NMR spektrumu

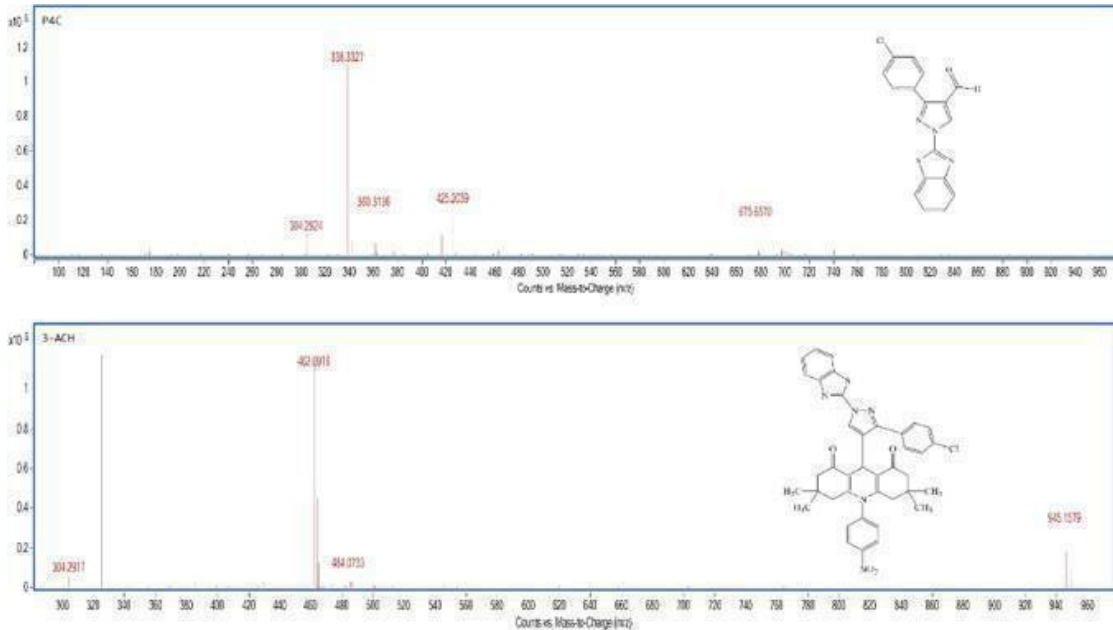
3-ACH'ye ait ¹H-NMR spektrumu, pirazol halkasının (C₅H) karbonuna bağlı protonu 7,99 ppm'de tekli bir sinyal olarak göstermektedir. 7,98-7,40 ppm aralığında gözlemlenen multipllet (çoklu) sinyaller, aromatik protonlara (Ar-H) karşılık gelmektedir. 5,57 ppm'deki singlet, akridin halkasındaki C₉H karbonuna bağlı protondan kaynaklanmaktadır. 2,66 ppm ve 2,61 ppm'deki tekli sinyaller, sırasıyla akridin halkasının C₂-C₇H ve C₄-C₅H karbonlarındaki protonlara atanır. 1,54 ppm ve 1,13 ppm'deki tekli pikler, moleküldeki metil protonlara (CH₃) karşılık gelmektedir (Şekil 3).

3-ACH'ye ait ¹³C-NMR spektrumu, akridin halkasındaki keton (C=O) karboniline karşılık gelen 197,62 ppm'de bir sinyal göstermektedir. 168,50 ve 150,97 ppm'de gözlenen sinyaller benzotiyazol halkasında bulunan C₂ ve C₉ karbonlarına işaret etmektedir. 158,90 ve 158,70 ppm'de görülen sinyaller akridin halkasındaki C_{4a}-C_{10a} karbonlarından kaynaklanmaktadır. 150,47'de gözlenen

sinyal nitro atomunun bağlı olduğu (C-NO₂) karbonunu göstermektedir. 54,07 ppm, 52,42 ppm, 31,90 ppm ve 30,01'de ppm gözlenen sinyaller sırasıyla akridin halkasında bulunan alifatik karbon atomlarına (C₂ ve C₇), (C₄ ve C₅), (C₉) ve (C₃ ve C₆) işaret etmektedir. Son olarak spektrumda 28,57 ppm'de görülen sinyal moleküldeki metil karbonlarından kaynaklanmaktadır (Şekil 4).

Kütle Spektrometrisi (ESI-MS)

Sentezlenen P4C ve 3-ACH'nin kütle analizi, Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometresi (ESI-MS) ile gerçekleştirilmiştir. P4C'in moleküler iyon zirvesi m/z 338.33 [M-1]'de gözlemlenmiştir; bu da 338,02 kütleyle sahip C₁₇H₁₀ClN₃OS moleküler formülüne karşılık gelmektedir. Dolayısıyla P4C'in kütle spektrumu, yüksek bir saflık derecesine işaret eden teorik moleküler iyon tepe noktası ile tam örtüşme göstermiştir (Şekil 5).



Şekil 5: P4C ve 3-ACH'nin kütle spektrumu

3-ACH'nin analizi sırasında parçalanmaya maruz kaldığı için teorik kütlesi doğrulanamamıştır. Bunun için 3-ACH'nin elementel analizi gerçekleştirildi.

Elementel Analiz

Bileşiklerin bileşimini belirlemek için elementel analizi yapılmıştır. Tablo 1'de gösterildiği gibi hem P4C hem 3-ACH için hesaplanan değerler ve analiz sonucunda elde edilen deneysel değerlerle uyumlu olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu sayede sentezlenen bileşiklerin saflığı ve kimyasal yapılarının doğruluğu kanıtlanmıştır.

Tablo 1: P4C ve 3-ACH elementel analizi

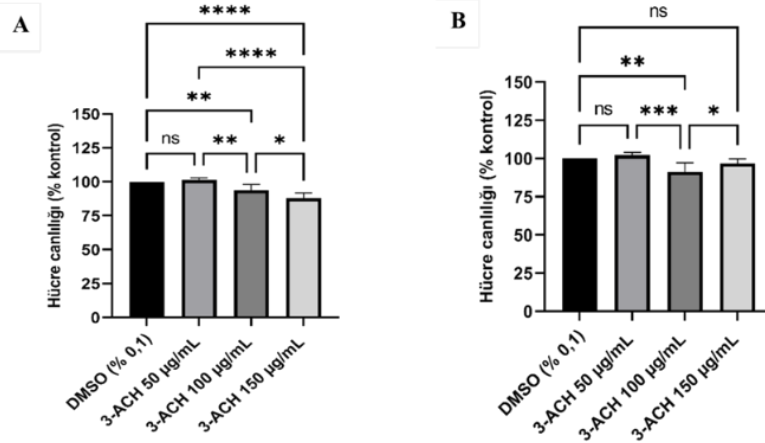
	P4C C ₁₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₅		3-ACH C ₃₉ H ₃₄ ClN ₅ O ₄ S	
	Hesaplanan	Bulunan	Hesaplanan	Bulunan
% C	60.09	59.93	66.51	66.32
% H	2.97	3.01	4.87	4.90
% N	12.37	12.42	9.94	10.02
% S	9.44	9.47	4.55	4.61

Sonuç olarak elde edilen bileşiklerin tümü FT-IR, NMR, kütle spektrumları ve elementel analizi bir bütün olarak incelendiğinde, hedeflenen bileşikler başarılı ile sentezlendiği ve literatürle uyumlu değerler verdiği sonucuna ulaşılmıştır (12).

Hücre Canlılığı Sonuçları

WST-1, hücrelerin canlılığını değerlendirmek için kullanılan bir sitotoksikite testidir. Bu çalışmada, 3-ACH uygulamasının farklı dozları ve sürelerinin insan meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini değerlendirmek için WST-1 kullanıldı.

3-ACH'nin 12 saat boyunca uygulanması, 100 µg/mL ve 150 µg/mL dozlarında kontrol grubuna kıyasla hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Ancak, 50 µg/mL 3-ACH uygulamasıyla hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. 3-ACH'nin 24 saat boyunca uygulanması, 100 µg/mL dozunda kontrol grubuna kıyasla hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. 3-ACH'nin SKBR-3 hücrelerinin %50 hücre büyümesini engelleyen konsantrasyon dozu (IC₅₀), doz-hücre canlılığı grafiği aracılığıyla hesaplandı. 3-ACH'nin SKBR-3 hücrelerinde IC₅₀ konsantrasyonu 12 saat sonunda 98,46 µg/mL bulunmuştur. 24 saat boyunca 50 µg/mL ve 150 µg/mL 3-ACH uygulamasıyla hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Etkiler karşılaştırıldığında, 150 µg/mL dozunda 3-ACH'nin 12 saatlik uygulamasında istatistiksel olarak azalma görülmüşken, aynı dozda 3-ACH'nin 24 saatlik uygulamasında bu anlamlılık ortadan kalkmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: 3-ACH'nin SKBR-3 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin 12 saatlik (A) ve 24 saatlik (B) sürelerde değerlendirilmesi (*p < 0.05)

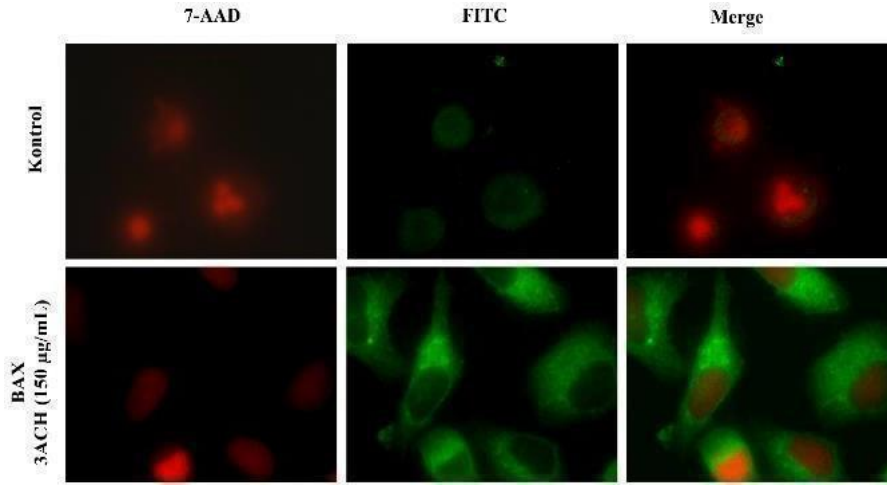
İmmün Boyama Sonuçları

İmmün boyama yöntemi antijen-antikor komplekslerinin oluşumuna dayanan bir immünolojik tekniktir. Bu çalışmada, 3-ACH uygulamasının ardından SKBR-3 hücrelerinde tetiklenen apoptotik mekanizmayı araştırmak için immün boyama yöntemini kullanıldı.

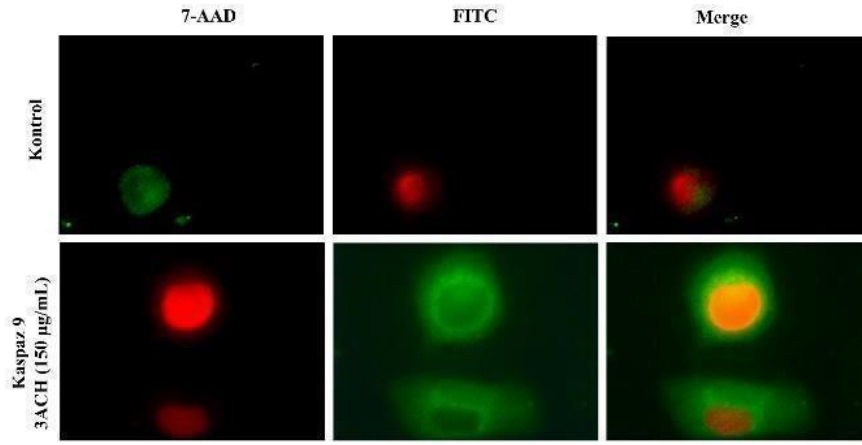
3-ACH'nin SKBR-3 insan meme kanser hücrelerine uygulanmasının ardından BAX, kaspaz-9, kaspaz-8 ve kaspaz-3 proteinlerinin ekspresyon düzeyleri incelendi. İmmün boyama deneyleri, SKBR-3 hücrelerine 3-ACH

(150 µg/mL) uygulandıktan sonra (sitotoksikite testinde en yüksek verilere karşılık gelen) 12 saatlik uygulama sonrası gerçekleştirildi. BAX proteini sentezi, 3-ACH (150 µg/mL) ile 12 saat boyunca tedavi edilen SKBR-3 kanser hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla artış gözlemlenmiştir

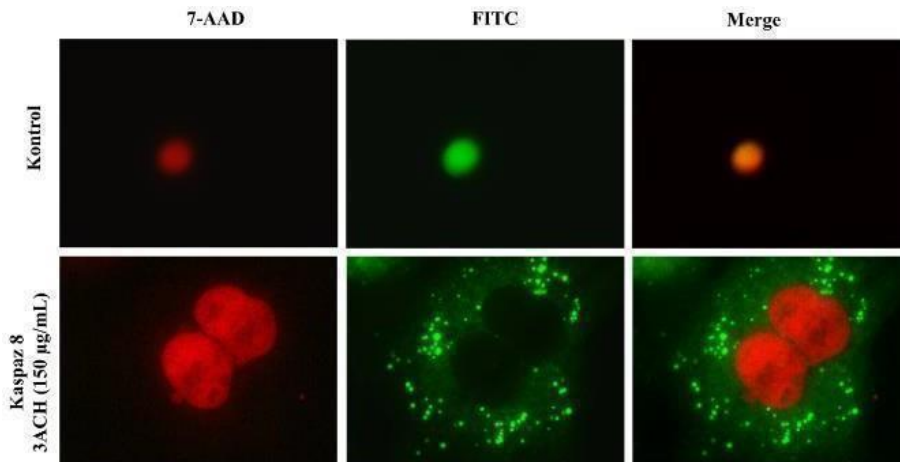
Benzer sonuçlar kaspaz-9 (Şekil 8), kaspaz-8 (Şekil 9) ve kaspaz-3 (Şekil 10) için elde edildi. Kaspaz proteinlerinin sentezi, 3-ACH (150 µg/mL) ile 12 saat boyunca tedavi edilen SKBR-3 insan meme kanseri hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti.



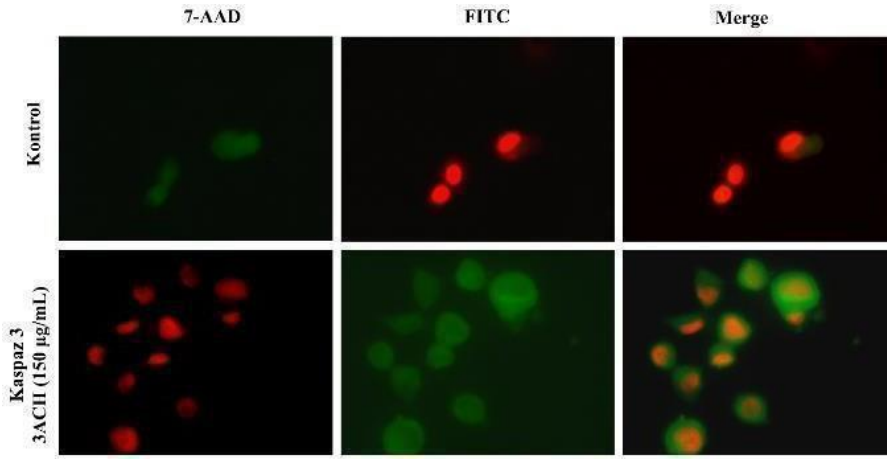
Şekil 7: SKBR-3 hücrelerinde 3-ACH uygulaması ile (150 µg/mL, 12 saat) ve 3-ACH uygulaması olmadan BAX proteinin ekspresyon düzeyinin incelenmesi (100X). 7-ADD: 7-aminoaktinomisin D, FITC: Floresein izotiyosiyanat, Merge: 7-ADD+FITC



Şekil 8: SKBR-3 hücrelerinde 3-ACH uygulaması ile (150 µg/mL, 12 saat) ve 3-ACH uygulaması olmadan Kaspaz-9 proteinin ekspresyon düzeyinin incelenmesi (100X). 7-ADD: 7-aminoaktinomisin D, FITC: Floresein izotiyosiyanat, Merge: 7-ADD+FITC



Şekil 9: SKBR-3 hücrelerinde 3-ACH uygulaması ile (150 µg/mL, 12 saat) ve 3-ACH uygulaması olmadan Kaspaz-8 proteinin ekspresyon düzeyinin incelenmesi (100X). 7-ADD: 7-aminoaktinomisin D, FITC: Floresein izotiyosiyanat, Merge: 7-ADD+FITC



Şekil 10: SKBR-3 hücrelerinde 3-ACH uygulaması ile (150 µg/mL, 12 saat) ve 3-ACH uygulaması olmadan Kaspaz-3 proteinin ekspresyon düzeyinin incelenmesi (100X). 7-ADD: 7-aminoaktinomisin D, FITC: Floresein izotiyosiyanat, Merge: 7-ADD+FITC

TARTIŞMA

Kadınlarda, meme kanseri en yaygın teşhis edilen kanser türüdür. 2020 yılında dünya genelinde 9,23 milyon kadına kanser teşhisi konmuş ve 4,43 milyon kadın kanserden hayatını kaybetmiştir. 2040 yılına gelindiğinde, bu rakamların 13,3 milyon yeni vaka ve 7,1 milyon ölüm olması tahmin edilmektedir (1).

Araştırmamızın temel amacı, 3-ACH'nin SKBR-3 insan meme kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini incelemektir. Bu amaç doğrultusunda, sitotoksik özelliklere odaklanıp 3-ACH'nin apoptozu tetikleme potansiyeline odaklanılmıştır. Morfolojik ve sitotoksik değerlendirmeler yoluyla, 3-ACH'nin SKBR-3 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin uygulanan doza ve zamana bağlı olduğunu gözlemlendi. Bu sonuçlar, 3-ACH'nin SKBR-3 hücrelerini hedefleyen potansiyel bir kanser karşıtı madde olarak umut vadettiğini göstermektedir. Sitotoksik etkisinin yanı sıra, 3-ACH uygulamasının BAX (Şekil 7), kaspaz-9 (Şekil 8), kaspaz-8 (Şekil 9) ve kaspaz-3 (Şekil 10) gibi çeşitli apoptozla ilişkilendirilmiş proteinlerin aktivasyonunda artış göstermiştir. Bu proteinler, kanser hücrelerinde sıkça bozulan programlanmış hücre ölümünün sıkı bir şekilde düzenlendiği, hem içsel hem de dışsal apoptotik yollarındaki önemli rolleri olan bileşenlerdir. Bu proteinlerin aktivasyonu, 3-ACH'nin SKBR-3 meme kanseri hücrelerindeki sitotoksik etkisinin sorumlusu olarak apoptozu tetikleyebileceğini göstermektedir.

Son yıllarda bilim insanlarının, pirazol türevlerine olan araştırma ilgisi artmaktadır. Şu anda, klinik uygulamada veya klinik denemelerde incelenen 34 pirazol tabanlı terapötik ilaç bulunmaktadır (14). Farklı farmakolojik alt birimlere sahip olan pirazol, meme kanserinin de dahil olduğu birçok kanser hücre hattında test edilmiştir. Yeni bir dizi 1,2,4-oksadiazol içeren 1,2,3-triazol-pirazol bileşiği sentezinin, insan meme kanseri olan

MCF-7, A549 (akciğer kanseri), PC3 ve DU-145 (prostat kanseri) insan kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik testleri yapılmış ve sentezlenen bileşiklerin tüm hücre hatlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir (15). Yapılan bir çalışmada, N,N-dimetil-N'-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)fenil)azansülfonamid pirazol bileşiğinin meme kanserinin birçok onkogenik özelliğini hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, sentezlenen bu bileşiğin apoptozu tetiklediği ve DNA hasarlarından sorumlu olan genleri düzenlediği gösterilmiştir (16). Pirazol türevlerinin meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini gösteren çalışmalarla uyumlu olarak, sentezlediğimiz pirazol-akridin bileşiklerinin meme kanseri hücrelerindeki antikanser etkisini bu çalışma ile doğruladık. Ayrıca, hücre ölümünün altında yatan apoptotik mekanizmayı immün boyama yöntemiyle açıkladık. Metastatik meme kanseri hastalarında pirazoloakridin bileşiğinin klinik faz II çalışmaları devam etmektedir (17). Bu ve benzeri çalışmalar, yeni tedavi yöntemleri ve ilaçların geliştirilmesi konusunda önemli bir adım olup, hastalar için umut verici bir gelecek sunma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmaların sonuçları, meme kanseri tedavisinde daha etkili ve güvenilir seçeneklerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.

Akridin, 1870 yılında keşfedilen ve tıp ve endüstri gibi birçok alanda kullanılan antimikrobiyal, antiparaziter, antiviral ve antimalaryal özelliklere sahip bir bileşiktir. Akridin türevlerinin kanser karşıtı etkisi, DNA ve DNA ile ilişkili enzimler olan topoizomera II ve telomera ile etkileşimleri nedeniyle bilim insanları tarafından kanser araştırmalarında kullanılmaktadır (3). Potansiyel bir antikanser ajanı olarak sentezlenen 9-aminoakridin türevi 2-((4-[4-(akridin-9-ilamino) feniltiyosülfanil] fenil) (2-hidroksietil)amino)etan-1-ol (CK0402) anti-kanser etkinliği açısından incelenmiştir. Çalışmada,

ER(-) ve HER2 aşırı ifade edilen SKBR-3 insan meme kanseri hücrelerinde, CK0402 tedavisi ile doza ve zamana bağlı olarak antikanser etki göstermiştir. Ayrıca, CK0402, SKBR-3 hücrelerinde ER(+) ve HER2(-) MCF-7 hücre hatlarında apoptozu ve otofajiyi indüklemiştir (18). Diğer bir çalışmada sentezlenen 3-({4-[4-(akridin-9-ilamino)feniltiyosülfanil]fenil}(3-hidroksipropil)amino)propan-1-ol (CK0403), amsakrinin bir sülfür içeren 9-anilinoakridin analogudur. CK0403'ün antikanser etkinliği MCF-7, MDA-MB-231, BT474 ve SKBR-3 meme kanseri hücre hatları ile MCF-10A sağlıklı meme hücre hatlarında test edilmiştir. Sonuçlar, CK0403'ün MCF-7 dışındaki tüm meme kanseri hücre hatlarında CK0402'den daha etkili bir büyümeyi engelleme aktivitesi sergilediğini göstermiştir. Ayrıca, CK0403'ün CK0402'den daha etkili bir şekilde apoptozu indüklediği görülmüştür. Bu yüksek antikanser potansiyeli, CK0403'ün gelecekteki meme kanseri tedavilerinde umut vadeden bir seçenek olabileceğini göstermektedir (19). İki yeni 1-akridin-9-il-3-metiltiyooürea Au(I) DNA interkale edici [Au(ACRTU)2]Cl (2) ve [Au(ACRTU)(PPh3)]PF6 (3) kompleksi hazırlanmıştır. 2. ve 3. bileşikler farklı fenotiplerdeki meme kanseri hücre hatları MDA-MB-231 (triple negatif), SKBR-3 (HER2+, ER α -, ve ER β -), ve MCF-7 (ER+) üzerinde sitotoksik etki göstermiştir. Kaspaz-3 aktivasyonu aracılığıyla apoptozu indüklediği gösterilmiştir (20). Yeni sitotoksik fenantren-füzyonlu-tetrahidrodibenzo-akridinonların hızlı mikrodalga destekli tek aşamalı sentezlenen bileşik; rahim (HeLa), prostat (PC-3), fibrosarkom (HT-1080), over (SKOV-3) kanser hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksitesiteleri test edilmiş ve normal (HEK-293T) böbrek hücre hattına karşı daha güvenli olduğu belirlenmiştir. Kanser hücrelerinde sitotoksik profil göstermiştir. Kanser hücrelerinin sayısının azaldığı ve apoptoz net bir şekilde ortaya konmuştur. Kaspaz-3 aktivasyonunun artması, apoptoz indüksiyonunu desteklemiştir (21). Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak SKBR-3 hücrelerinde doz ve zaman bağımlı olarak sitotoksitesiteyi artırırken hem içsel hem de dışsal yollardan sorumlu olan kaspaz-3 aktivitesindeki artış ile apoptoz indüklenmiştir. Ayrıca çalışmamızda, kaspaz-3 apoptoz yolağının yanı sıra, apoptozun içsel yollardan sorumlu olan üyeleri kaspaz-9 ve BAX ile dışsal yollardan sorumlu olan kaspaz-8'in protein seviyeleri de artmıştır. Çalışmamızda, 3-ACH'nin insan meme kanseri hücreleri olan SKBR-3 hücrelerinde sitotoksik etkiler gösterdiğini, bu etkilerin dozaj ve süre ile ilişkili olduğunu gösterdik. Apoptozda, başta hem içsel hem de dışsal yollardan sorumlu olan kaspaz-3'ün protein sentezi olmak üzere, içsel yollardan sorumlu olan kaspaz-9 ve BAX ile dışsal yollardan sorumlu olan kaspaz-8 protein sentezinin artığı ortaya konmuştur. Bu

proteinler, kanserli hücrelerde sıkça bozulan programlanmış hücre ölümünün düzenlendiği içsel ve dışsal apoptotik yolların önemli bileşenleridir. Bu bulgular, 3-ACH'nin sitotoksik etkisini hem içsel hem de dışsal yolları aktive ederek gerçekleştirebileceğini göstermektedir. Bu proteinlerin uyarılması, 3-ACH'nin SKBR-3 hücrelerinde apoptozu tetikleme yeteneğine sahip olduğunu ve bu özelliğin sitotoksik etkisinin temel mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. 3-ACH'nin insan meme kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: MD, YK, FE; Analiz/Yorum: YK, FE, MD, ME, HY, RK; Veri Sağlama: YK, FE, MD, ME, HY, RK; Yazım: MD, YK, FE; Gözden Geçirme ve Düzeltme: MD, YK, FE; Onaylama: MD, YK, FE, ME, HY, RK.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Hücre kültürü ve biyokimyasal analizler için altyapısını kullandığımız Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü'ne içtenlikle teşekkür ederiz. SKBR-3 insan meme kanseri hücre hattını temin ettiği için Doç. Dr. Bala GÜR DEDEOĞLU'na teşekkür ederiz

Etik Kurul Beyanı: Bu araştırma bir hücre kültürü çalışması olduğundan ve SKBR-3 hücre hattı kullanıldığından etik kurul onayı gerekmemektedir. İnsanlar veya hayvanlar üzerinde herhangi bir deney veya müdahale yapılmamıştır

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, ve ark. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Kabir E, Uzzaman M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry.* 2022;4:100606.
3. Varakumar P, Rajagopal K, Aparna B, et al. Acridine as an anti-tumour agent: A critical review. *Molecules.* 2023;28(1):193.
4. Mishra BB, Kumar D, Singh AS, Tripathi RP, Tiwari VK. Ionic liquids-prompted synthesis of biologically relevant five- and six-membered heterocyclic skeletons: An update. In: Brahmachari G, ed. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles.* 1. basım. Boston. Elsevier, 2015:437-493.
5. Das A, Banik BK. Microwave-assisted synthesis of N-heterocycles. In: Das A, Banik B, eds. *Microwaves in Chemistry Applications.* 1. basım. Amsterdam. Elsevier, 2021:143-198.
6. Khandelwal S, Tailor YK, Rushell E, Kumar M. 9 - Use of sustainable organic transformations in the construction of heterocyclic scaffolds. In: Banik BK, ed. *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design.* 1. basım. Amsterdam. Elsevier, 2020:245-352.

7. Duarte SS, Silva DKF, Lisboa TMH, ve ark. Anticancer effect of a spiro-acridine compound involves immunomodulatory and anti-angiogenic actions. *Anticancer Res.* 2020;40(9):5049-5057.
8. Naim MJ, Alam O, Nawaz F, Alam MJ, Alam P. Current status of pyrazole and its biological activities. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(1):2-17.
9. Karrassi K, Radi S, Ramli Y, ve ark. Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: A review. *Molecules.* 2018;23(1):134.
10. Ashourpour M, Mostafavi Hosseini F, Amini M, ve ark. Pyrazole derivatives induce apoptosis via ROS generation in the triple negative breast cancer cells, MDA-MB-468. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(7):2079-2087.
11. Deweshri N, Kishor D, Vijayshri R, Ruchi S, Ujwala M. Pyrazole scaffold: Strategies toward the synthesis and their applications. In: Premlata K, Amit BP, eds. *Strategies for the Synthesis of Heterocycles and Their Applications.* 1. Edition. Rijeka. IntechOpen, 2022:254.
12. Elmusa M, Elmusa S, Mert S, ve ark. One-pot three-component synthesis of novel pyrazolo-acridine derivatives and assessment of their acetylcholinesterase inhibitory properties: An in vitro and in silico study. *J Mol Struct.* 2023;1274:134553.
13. Sachin S. Wazalwar ARB, Franc Perdih. Aqueous phase synthesis, crystal structure and biological study of isoxazole extensions of pyrazole-4-carbaldehyde derivatives. *J Mol Struct.* 2017;1150:258-267.
14. Hongjin Z, Zhang S, Ampomah-Wireko M, ve ark.. Pyrazole: An important core in many marketed and clinical drugs. *Russ J Bioorg Chem.* 2022;48(6):1175-1189.
15. G M, Sridhar G, Laxminarayana E, Chary MT. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-oxadiazole incorporated 1,2,3-triazole-pyrazole derivatives as anticancer agents. *Chem Data Coll.* 2021;34:100735.
16. Kang M, Pandit N, Kim AY, et al. PCW-1001, a novel pyrazole derivative, exerts antitumor and radio-sensitizing activities in breast cancer. *Front Oncol.* 2022;12:835833.
17. Ramaswamy B, Mrozek E, Kuebler JP, Bekaii-Saab T, Kraut EH. Phase II trial of pyrazoloacridine (NSC#366140) in patients with metastatic breast cancer. *Invest New Drugs.* 2011;29(2):347-351.
18. Sun YW, Niu TK, Yang JM, Kwon CH, Chen KY, Chen KM. Potentiation of the growth inhibition activity of 2-({4-[4-(acridin-9-ylamino)phenylthio]phenyl}(2-hydroxyethyl)amino)ethan-1-ol (CK0402) by Herceptin in SKBR-3 human breast cancer cells. *Exp Ther Med.* 2010;1(3):513-518.
19. Sun YW, Chen KY, Kwon CH, Chen KM. CK0403, a 9-aminoacridine, is a potent anti-cancer agent in human breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2016;13(1):933-938.
20. Pérez SA, de Haro C, Vicente C, Donaire A, Zamora A, Zajac J, ve ark. New acridine thiourea gold(I) anticancer agents: Targeting the nucleus and inhibiting vasculogenic mimicry. *ACS Chem Biol.* 2017;12(6):1524-1537.
21. Kumar NP, Sharma P, Reddy TS, Shankaraiah N, Bhargava SK, Kamal A. Microwave-assisted one-pot synthesis of new phenanthrene fused-tetrahydrodibenzo-acridinones as potential cytotoxic and apoptosis inducing agents. *Eur J Med Chem.* 2018;151:173-185.

ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

Mukopolisakkaridozlu Hastalarda Tiroid Bezinin Fonksiyonel ve Ultrasonografik Değerlendirmesi

Kismet ÇIKI¹  Derya BAKO² 

¹ Division of Pediatric Metabolism, Van Regional Training and Research Hospital, University of Health Sciences, VAN,
TÜRKİYE

² Department of Pediatric Radiology, Van Regional Training and Research Hospital, University of Health Sciences, VAN,
TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: The thyroid gland, with its high vascularity and low proliferation index of thyrocytes, is highly susceptible to storage diseases, however it has not been evaluated adequately in patients with in mucopolysaccharidosis (MPS). Therefore, the aim of this study is to assess the function, morphology, B-mode, and Doppler ultrasonography features of the thyroid gland in pediatric and adolescent patients with MPS and to evaluate whether the thyroid gland is involved in this disease.

Material and Methods: Thyroid hormone functions were measured in all patients, and B-mode ultrasound and color Doppler imaging were performed.

Results: Eight boys and 17 girls with MPS were included in the study. Eight patients were diagnosed with MPS I, 2 with MPS II, 3 with MPS III, 3 with MPS IVA, and 9 with MPS VI. Nineteen patients were receiving enzyme replacement therapy, while three patients diagnosed with MPS III remained untreated due to the unavailability of treatment options. Thyroid hormone levels were within normal limits for all patients. B-Mode ultrasound imaging revealed slightly heterogeneous echo texture in only 2 (8%) patients, both with MPS VI. Except for one patient with MPS VI, all color Doppler assessments were within normal limits.

Conclusion: The results of our study demonstrate that both thyroid function tests and thyroid gland morphology are normal in MPS through childhood and adolescence. Therefore, we believe that thyroid gland dysfunction does not play a crucial role in the development of symptoms such as growth retardation, dry skin, coarse facial features, and intellectual disability, which could potentially be attributed to thyroid dysfunction. Instead, we think that these findings are more likely attributed to the primary disease involvement process.

Keywords: Glycosaminoglycan, mucopolysaccharidosis, thyroid, thyroid functions, thyroid ultrasonography

ÖZ

Amaç: Tiroid bezi yüksek vaskülarite ve düşük tiroisit çoğalma indeksine sahip olduğundan depo hastalıklarına karşı oldukça duyarlıdır ancak mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında yeterince değerlendirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızın amacı MPS'li pediatrik ve adölesan hastalarda tiroid bezinin fonksiyon, morfoloji, B-mod ve Doppler ultrasonografi özelliklerini ve tiroid bezinin bu hastalıktaki etkilenimini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Tüm hastaların tiroid hormon fonksiyonları ve antikorları değerlendirildi ve B-mod ultrason ve renkli Doppler ultrasonografisi ile görüntüleme yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya MPS'li 8 erkek ve 17 kız dahil edildi. Sekiz hastaya MPS I, 2'sine MPS II, 3'üne MPS III, 3'üne MPS IVA ve 9'una MPS VI tanısı ile takipliydi. On dokuz hasta enzim replasman tedavisi alırken, MPS III tanısı alan üç hasta tedavi seçeneklerinin mevcut olmaması nedeniyle tedavi edilmedi. Tüm hastaların tiroid hormon düzeyleri normal sınırlardaydı. B-Mode ultrason görüntüleme, her ikisi de MPS VI tanılı olan yalnızca 2 (%8) hastada hafif heterojen eko dokusunu saptandı. MPS VI tanısı ile izlenen bir hasta dışında tüm renkli Doppler değerlendirmeleri normal sınırlardaydı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları MPS'de çocukluk ve ergenlik döneminde hem tiroid bezi fonksiyon testlerinin hem de tiroid bezi morfolojisinin normal olduğunu göstermektedir. Bu nedenle büyüme geriliği, cilt kuruluğu, kaba yüz hatları, zihinsel yetersizlik gibi potansiyel olarak tiroid fonksiyon bozukluğunda görülebilecek semptomların gelişiminde tiroid bezi fonksiyon bozukluğunun önemli bir rol oynamadığına inanıyoruz. Bunun yerine, bu bulguların daha çok birincil hastalık tutulum sürecine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Glikozaminoglikan, mukopolisakkaridoz, tiroid, tiroid fonksiyonları, tiroid ultrasonografisi



Correspondence / Yazışma Adresi:
Division of Pediatric Metabolism, Van Regional Training and Research Hospital, University of Health Sciences, VAN,
TÜRKİYE
Phone / Tel: +905327233694
Received / Geliş Tarihi: 22.02.2024

Dr. Kismet ÇIKI

Division of Pediatric Metabolism, Van Regional Training and Research Hospital, University of Health Sciences, VAN,

TÜRKİYE

E-mail / E-posta: dr.kismetciki@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 25.03.2024

INTRODUCTION

Mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage disorders resulting from a deficiency of hydrolase enzymes required for the stepwise breakdown of glycosaminoglycans (GAGs). GAGs are long and unbranched polysaccharides and have many functions in the body, including lubrication of joints, cell growth, regulation of proliferation and adhesion to cell surfaces in molecules. There are four groups of GAGs. These are heparin/heparan sulfate, chondroitin sulfate/dermatan sulfate, keratan sulfate, and hyaluronic acid. MPS could be classified into 8 types and 12 subtypes (MPS I, MPS II, MPS III, MPS IV, MPS VI, MPS VII, MPS IX, MPS X) according to enzyme deficiencies and the GAGs accumulated. The actual incidence of MPS is difficult to know because many cases may be misdiagnosed or go undiagnosed. It is estimated total incidence of all types of MPS of approximately 1 in 20,000-25,000 live births. Populations with a high consanguineous marriage rate may experience a significantly higher incidence. The accumulation of GAGs causes a heterogeneous multisystemic disease that may include dysostosis multiplex, coarse facial features, growth retardation, hepatosplenomegaly, hernia, cardiovascular disorders, corneal clouding, hearing loss, central nervous system impairment, behavioral abnormalities and pulmonary compromise (1-3). Urinary GAGs, enzymatic assays and molecular analysis are used for diagnosis. The aim of treatment is to slow the progression of the disease and improve the quality of life. The two main treatments for MPS are enzyme replacement therapy (ERT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Unfortunately, there is no ERT for MPS III, MPS IX and MPS X yet. Additionally, medical or surgical treatment may be required depending on the organs involved. Knowledge of MPS pathophysiology has changed in recent years. For a long time, it was thought that GAGs accumulation only disrupts the cell hydration and structural scaffold. However, we are now aware that GAGs accumulation also causes impairment of autophagy, apoptosis, vesicular traffic, mitochondrial function, and calcium homeostasis, leading to oxidative stress and activation of inflammation (4).

Growth retardation and skeletal deformities are the most common clinical manifestations of MPS. Existing studies have predominantly focused on skeletal and cardiac involvement. It is revealed that there are also metabolic and endocrinology abnormalities such as metabolic syndrome, hyperlipidemia, growth hormone deficiency, precocious puberty, hypothyroidism and hyperthyroidism with a clearer understanding of the pathogenesis. Unfortunately, there are very few studies investigating endocrinologic involvement in this disease, despite reports of GAGs accumulation in the thyroid gland and ovaries. The thyroid gland, with its

high vascularity and low proliferation index of thyrocytes, is highly susceptible to storage diseases, however it has not been evaluated adequately in patients with MPS (5). Therefore, we hypothesized that growth retardation, abnormalities of bone metabolism, and issues of cognitive development, which are prevalent in these patients, may be partially attributed to thyroid gland involvement. The aim of this study is to assess the function, morphology, B-mode, and Doppler ultrasonography features of the thyroid gland in pediatric and adolescent patients with MPS and to evaluate whether the thyroid gland is involved.

MATERIALS AND METHODS

Children diagnosed with MPS, who were followed up in the pediatric metabolic disease clinic of our institution, were enrolled in this study. The study was approved by the local Ethics Committee on March 16, 2023, with the approval number 2023/06-04. The diagnoses of MPS were established based on urinary GAGs, enzymatic assays and molecular analysis for all patients. Data on age at the onset of ERT, current age, gender and type of MPS were recorded. Prior to the ultrasound examination (USG), thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) levels were measured in all patients. Anti-thyroglobulin (anti-TG) and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies were also evaluated for autoimmune thyroiditis.

Evaluation of thyroid morphology using B-Mode Ultrasound and color Doppler Imaging

The examination involved B-mode and color Doppler imaging using a linear transducer probe (7.5–10 MHz) with a GE Logiq P9 medical system ultrasound machine (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). To ensure consistency and minimize operator variability, all assessments were conducted by the same pediatric radiologist, maintaining uniform scanner settings (B-mode, Color gain, scale, PRF). This approach aimed to eliminate potential bias related to the clinical appearance of MPS. Thyroid gland imaging was performed with the patient in a supine position and the neck slightly extended. Both transverse and longitudinal planes were used for examination, and sonographic measurements of size encompassed transversal dimensions (width and depth) and longitudinal dimensions (length). The thyroid gland volume for each lobe was calculated using the ellipsoid formula, and the total thyroid volume was derived by summing the volumes of both lobes. Notable observations included echo texture (normal-brighter than surrounding muscles, hypoechoic-darker than surrounding muscles), homogeneity (homogeneous or heterogeneous), and the presence of septations, nodules, or any deviations from the typical appearance of the thyroid gland. On color Doppler, the vascularity of both

lobes was evaluated using a visual scale as previously reported by Schulz et al (6). The average examination time for thyroid imaging was 5±1 minutes.

Statistical Analysis

The data were analyzed using the IBM SPSS 25 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) program. Descriptive statistics (mean, standard deviation, median) were provided for numerical variables.

RESULTS

25 children (8 male and 17 female) from 19 families diagnosed with MPS were included in this study. Parental consanguinity was present in all the cases. The mean age was 8.2±4.2 years (range:2.4-15.9). Mean age at the beginning of ERT was 3.4-2.9 years (range:0.6-12.5) for patients receiving ERT. Eight patients were diagnosed with MPS I, two with MPS II, three with MPS III, three with MPS IVA and nine with MPS VI. 19 of them were receiving ERT. ERT was initiated one month prior to the study in three patients. Three cases

diagnosed with MPS III remained untreated due to the unavailability of treatment options. TSH, FT3, FT4, anti-TG and anti-TPO antibodies were within normal limits in all the patients, and none of them were receiving any treatment for hypothyroidism and hyperthyroidism. B-Mode ultrasound imaging revealed slightly heterogeneous echo texture in only 2 (8%) patients, both with MPS VI. The abnormal sonographic patterns observed in two patients were independent of their current age, age at the beginning or duration of ERT, or thyroid hormone levels. The remaining patients exhibited normal imaging patterns in thyroid ultrasound. Total thyroid volume was 3.4±1.9 ml (range:1.2-8.4 ml). Except for one patient with MPS VI, all the patients' color Doppler assessments were within normal limits (color Doppler pattern 0). The patient with MPS VI's thyroid gland vascularization was slightly increased; consistent with color Doppler pattern 1. Patient characteristics, including demographic, clinical and radiological parameters, were presented in Table 1.

Table 1: Demographic, clinical and ultrasonographic features of patients

Patient number	Gender	MPS type	Age (years)	Age of treatment (years)	Thyroid gland volume	Standard deviation	Echogenicity	Vascularization
1	Female	I	9.4	1.5	2	-1.11	Normal	Normal
2	Female	I	11.2	1.4	2.78	-1.29	Normal	Normal
3	Male	I	3.2	3.2	1.4	-0.18	Normal	Normal
4	Male	I	3.2	3.2	1.45	-0.16	Normal	Normal
5	Female	I	10.8	6.2	3.61	-0.06	Normal	Normal
6	Male	I	2.4	1.5	1.2	0.18	Normal	Normal
7	Female	I	3.9	21	1.22	-0.51	Normal	Normal
8	Female	I	9.2	2.1	1.2	0.18	Normal	Normal
9	Male	II	9.4	1.5	6.54	1.97	Normal	Normal
10	Male	II	14.1	5.3	6.32	-0.40	Normal	Normal
11	Female	III	6.7	NTO	4.01	1.39	Normal	Normal
12	Male	III	4.0	NTO	1.34	-0.33	Normal	Normal
13	Female	III	3.1	NTO	3.1	2.30	Normal	Normal
14	Female	IVA	12.1	9.5	4.52	-0.18	Normal	Normal
15	Female	IVA	15.0	12.5	8.46	0.65	Normal	Normal
16	Female	IVA	2.8	2.1	1.4	0.75	Normal	Normal
17	Female	VI	12.9	3.8	2.66	-1.36	Normal	Normal
18	Female	VI	10.7	1.9	2.26	-0.99	Normal	Normal
19	Male	VI	6.3	0.6	1.9	-0.71	Normal	Normal
20	Female	VI	15.9	4.4	5.74	-0.69	Slightly heterogenous	Normal
21	Female	VI	9.8	3.1	3.7	0.07	Slightly heterogenous	Normal
22	Male	VI	3.3	0.8	3.5	1.99	Normal	Normal
23	Female	VI	4.9	4.9	1.72	0.24	Normal	Normal
24	Female	VI	9.7	0.6	5.87	1.50	Normal	Normal
25	Female	VI	10.8	4	3.82	0.09	Normal	Slightly increased

NTO: No treatment options

DISCUSSION

The presence of GAGs accumulation in the thyroid gland has been highlighted in pathological series of cases with MPS (7,8). However, in our study, we only observed slight heterogeneity in the thyroid gland parenchyma on B-Mode ultrasound in two (patients 20 and 21), and mild vascularization increase in one patient (patient 25). Although hypothyroidism is seldom observed in the clinical follow-up of MPS, our study was designed under the assumption that confirmed pathological accumulation could potentially influence sonographic evaluations. Indeed, in cystinosis, which is another lysosomal disease, it has been mentioned that there are echo texture changes in thyroid ultrasound examination, and the thyroid gland elastography values differ from normal individuals (9). Also, in other studies on Fabry disease which is a more common lysosomal disease than cystinosis, the thyroid gland was found to appear more hypoechoic and subclinical hypothyroidism is frequently observed (10,11). The ultrasonographic changes and involvement of thyroid tissue in storage diseases are often attributed to the low mitotic activity of thyroid cells, as thyrocytes typically divide only about 6 to 7 times throughout their life cycle and the high vascularity of the organ (12). Therefore, it is expected that thyrocytes are more susceptible to storage. However, our study did not confirm our preliminary hypothesis. On the contrary, based on the data we obtained, it is conceivable to propose that GAGs accumulation in the thyroid gland in MPS does not manifest in sonographic findings or laboratory results of thyroid functions and does not lead to clinically significant changes, at least during childhood and adolescence. Hence, symptoms like growth retardation, coarse facial appearance, fatigue, weakness, insulin resistance and decreased mental capacity, which are more prevalent in individuals with MPS compared to the general population, are likely connected to factors other than thyroid dysfunction. This is reinforced by the observation that thyroid function tests were within the normal range in all our cases. There are only few studies with limited number of patients addressing this issue in the literature. Furtak et al. evaluated thyroid function and morphology in lysosomal storage diseases. The study included only 3 patients with MPS, and it was mentioned that the thyroid gland showed mild heterogeneity in two patients with MPS II who were receiving ERT. This result was assumed to be related to the longer duration of ERT treatment in these cases (13). Although some of our cases have been receiving ERT for a longer period than the mentioned study, except for two cases, all other cases had normal thyroid echogenicity. In the same study, Furtak et al. reported a minimal decrease in TSH values in the control laboratory tests of these cases, suggesting that this could

be related to treatment response or secondary hypopituitarism (13). However, we believe that the data is insufficient to link this decrease in TSH with improvement in functions, as both FT4 and FT3 were normal both before and after treatment. Additionally, attributing the improvement in thyroid functions to explain parenchymal heterogeneity in the thyroid gland is not plausible. This is because parenchymal heterogeneity is linked directly to the inflammation of the thyroid gland, and a reduction in the accumulation of non-metabolized GAGs is more likely to lead to a decrease in inflammation and result in a homogenous appearance of thyroid tissue.

Normal thyroid function and normal findings in ultrasonographic evaluation in the vast majority of patients might also be associated with beneficial and preventive function of ERT. On the contrary, Polgreen et al. reported a higher rate (27%) of clinical and subclinical hypothyroidism in patients with MPS I who underwent hematopoietic stem cell transplantation (14). However, they refrained from making interpretations on whether this situation was related to the total body irradiation applied before hematopoietic stem cell transplantation or the nature of the disease. Considering that thyroid functions were normal in our patients, both those receiving and not receiving ERT (3 cases), we can assume that the findings of Polgreen et al. may be attributed to the total body irradiation, rather than the nature of the disease.

Another reason for our finding of relatively normal thyroid function and morphology could be associated with the lysosome count in thyroid cells. The accumulation of GAGs frequently occurs in cells of the reticuloendothelial system, which typically have a high lysosome count. Therefore, the lack of an impact on the function and morphology of the thyroid gland, which led to the invalidation of our hypothesis, might be attributed to lysosome count.

Autoantibody and autoimmune diseases due to pro-inflammatory cytokine release have been reported in Gaucher and Fabry disease (15). However, there is no study about antibody and autoimmune disease in the literature on MPS. In our study, thyroid autoantibodies were negative.

It is essential to note that our study represents the most comprehensive evaluation of thyroid gland morphology in patients with MPS. The most important limitation of our study is the relatively low number of patients. MPS are a group of complex diseases, and it is possible to consider each subtype as a distinct entity. However, given that MPS belongs to the rare disease group, we believe that this limitation can be somewhat overlooked. Another important limitation is the absence of a prospective design and the recording of findings in cases at a single time point. Certainly, a long-term and

prospective study could contribute to the evaluation of thyroid functions in later ages. The third limitation is that the images were evaluated by a single radiologist. While a single radiologist evaluated the sonographic findings for all cases, the inability of the evaluating radiologist to be blinded to this condition due to the phenotypic appearance of the disease could potentially introduce bias. However, obtaining results opposite to the initial hypothesis suggests that bias may not have played a significant role. The fourth limitation of the study is the lack of obtained thyrotropin-releasing hormone values. Even though it may not be essential for the main objective, given the scarcity of studies on this topic, it could have provided useful insights into the evaluation of secondary hypothyroidism in these patients.

Mucopolysaccharidosis is a complex disease that requires a continuous and multidisciplinary approach for management. The results of our study demonstrate that both thyroid function tests and thyroid gland morphology are normal in MPS through childhood and adolescence. Therefore, we believe that thyroid gland dysfunction does not play a crucial role in the development of symptoms such as growth retardation, dry skin, coarse facial features and intellectual disability, which could potentially be attributed to thyroid dysfunction. Instead, we think that these findings are more likely attributed to the primary disease involvement process. However long-term studies with more patients are needed.

Conflict of Interest: The authors have indicated no conflicts of interest regarding the content of this article.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: KÇ, DB; Analysis/Interpretation: KÇ, DB; Data Collection: KÇ, DB; Writer: KÇ, DB; Critical Review: KÇ, DB; Approver: KÇ, DB.

Support and Acknowledgment: This study received no funding. The authors acknowledge and thank Zekiye Küpçü for her assistance with the endocrinologic evaluation.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the local Ethics Committee on March 16, 2023, with the approval number 2023/06-04.

REFERENCES

1. Wiśniewska K, Wolski J, Gaffke L, Cyske Z, Pierzynowska K, Węgrzyn G. Misdiagnosis in mucopolysaccharidoses. *J Appl Genet.* 2022;63(3):475-495.
2. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, Mason RW, Tadao O, Tomatsu S. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2018;125(1-2):4-17.
3. Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of mucopolysaccharidoses update. *Diagnosics (Basel).* 2021;11(2):273.
4. Fecarotta S, Tarallo A, Damiano C, Minopoli N, Parenti G. Pathogenesis of mucopolysaccharidoses, an update. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2515.
5. Xu L, Ren Y, Yin J, et al. Analysis of endocrine hormone metabolism level in a Chinese patient with mucopolysaccharidosis IVA: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):e12393.
6. Schulz SL, Seeberger U, Hengstmann JH. Color Doppler sonography in hypothyroidism. *Eur J Ultrasound.* 2003;16(3):183-189.
7. Oda H, Sasaki Y, Nakatani Y, Maesaka H, Suwa S. Hunter's syndrome. An ultrastructural study of an autopsy case. *Acta Pathol Jpn.* 1988;38(9):1175-1190.
8. Nagashima K, Endo H, Sakakibara K, et al. Morphological and biochemical studies of a case of mucopolysaccharidosis II (Hunter's syndrome). *Acta Pathol Jpn.* 1976;26(1):115-132.
9. Bako D, Kılavuz S, Yasin Köksoy A, Uzan Tatlı Z, Beydoğan E. A different approach to cystinosis: Ultrasound, doppler, and shear wave elastography findings of thyroid gland. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):173.
10. Hauser A, Gessl A, Lorenz M, Voigtländer T, Födinger M, Sunder-Plassmann G. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson–Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:715-722.
11. Faggiano A, Pisani A, Milone F, et al. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4319-4325.
12. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev.* 1992;72(3):667-697.
13. Furtak A, Wędrychowicz A, Roztoczyńska D, et al. Assessment of the function and morphology of the thyroid gland in paediatric patients treated with enzyme replacement therapy due to selected storage diseases—preliminary results of our own research and a review of the literature. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(2):114-122.
14. Polgreen LE, Bay L, Clarke LA, et al. Growth in individuals with attenuated mucopolysaccharidosis type I during untreated and treated periods: Data from the MPS I registry. *Am J Med Genet A.* 2022;188(10):2941-2951.
15. Rigante D, Cipolla C, Basile U, Gulli F, Savastano MC. Overview of immune abnormalities in lysosomal storage disorders. *Immunol Lett.* 2017;188:79-85.

COMPLIANCE OF HOSPITAL HEALTHCARE PROFESSIONALS WITH CONTACT LENS USE AND CARE

Hastane Sağlık Çalışanlarının Kontakt Lens Kullanımı ve Bakımına Uyumu

Ayşe TÜFEKÇİ BALIKÇI¹ İzel CAZIMOĞLU¹ Züleyha Yalnız AKKAYA¹
Ayşe BURCU¹

¹ Department of Ophthalmology, University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: The study aimed to assess if healthcare professionals who wear contact lenses in hospitals comply with the rules for contact lenses use and care.

Material and Methods: A survey consisting of questions about contact lenses use and care was distributed to healthcare professionals. The survey investigated the following: a) Demographic data, b) Routines related to the use of contact lenses (type, indication, duration, overnight use), c) Routines related to contact lenses maintenance and cleaning (solution usage habit, exposure to water, hygiene of hands and lens cases).

Results: The average age of the participants was 28.35±5.58; 76% were women, and 87.3% were doctors. Contact lenses usage duration was 8.16 years. Most of them wore soft contact lenses for myopia that was changed monthly. 95.8% of participants were prescribed contact lenses by an ophthalmologist. To clean the contact lenses, 93.3% of the participants used multi-purpose solutions, and 7.3% reported that they rarely washed the contact lenses with tap water. A high level of compliance was observed with overnight use, washing hands before putting on and taking off contact lenses, expiration date, and filling the solution into the box or sharing it. Moderate compliance rates were noted for swimming and showering with contact lenses, cleaning, and changing the lens case and contact lenses.

Conclusion: Although healthcare professionals are compliant with the use and care of the contact lenses, it is thought that some of them still need training on avoiding contact with water while wearing the contact lenses, never using tap water, and cleaning the lens case and the contact lenses effectively.

Keywords: Contact lenses, healthcare professional, compliance

ÖZ

Amaç: Çalışma, hastanelerde kontakt lens kullanan sağlık çalışanlarının kontakt lens kullanımı ve bakımına ilişkin kurallara uyup uymadığını değerlendirmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntemler: Sağlık çalışanlarına kontakt lens kullanımı ve bakımına ilişkin sorulardan oluşan bir anket dağıtıldı. Araştırmada şu konular araştırıldı: a) Demografik veriler, b) Kontakt lens kullanımına ilişkin rutinler (türü, endikasyonu, süresi, gece kullanımı), c) Kontakt lens bakımı ve temizliğine ilişkin rutinler (solüsyon kullanım alışkanlığı, suya maruz kalma, ellerin ve lens kutularının hijyeni).

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 28,35±5,58; %76'sı kadın, %87,3'ü doktordu. Kontakt lens kullanım süresi 8,16 yıl oldu. Çoğu, miyopi nedeniyle aylık olarak değiştirilen yumuşak kontakt lens kullanıyordu. Katılımcıların %95,8'ine bir göz doktoru tarafından kontakt lens reçete edildi. KL'i temizlemek için katılımcıların %93,3'ü çok amaçlı solüsyon kullandığını, %7,3'ü ise kontakt lensi nadiren musluk suyuyla yıkadığını bildirdi. Gece kullanımı, kontakt lensi takıp çıkarmadan önce ellerin yıkanması, son kullanma tarihi, solüsyonun kutuya doldurulması veya paylaşılması konularına yüksek düzeyde uyum gözlemlendi. Kontakt lens ile yüzmek ve duş almak, lens kutusunun ve kontakt lensin temizlenmesi ve değiştirilmesi için orta düzeyde uyum oranları kaydedildi.

Sonuç: Sağlık çalışanlarının kontakt lens kullanımı ve bakımı konusunda uyumlu olmasına rağmen, bazılarının kontakt lens takarken su ile temastan kaçınma, asla musluk suyu kullanmama, lens kutusu ve kontakt lensi etkili bir şekilde temizleme konusunda eğitime ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kontakt lens, sağlık çalışanı, uyum



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Ophthalmology, University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905055735482

Received / Geliş Tarihi: 26.03.2024

Dr. Ayşe TÜFEKÇİ BALIKÇI

Department of Ophthalmology, University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: drtufekciayse@yahoo.com

Accepted / Kabul Tarihi: 05.04.2024

INTRODUCTION

Contact lenses (CL) are artificial devices that help correct the refractive error and surface irregularities of the cornea and can be used for optical, cosmetic, preventive, or therapeutic purposes. Due to these benefits, the use of CL has increased greatly in recent years. There are approximately 140 million contact lens users worldwide today (1). However, using CL is not as simple as it seems, and compliance with the steps required for the correct wear, handling, cleaning and disposal of their lenses and lens cases. One study suggested that a normal daily routine for applying, removing, and cleaning lenses includes 49 separate steps (2). If these steps are not complied with, complications of CL may develop, ranging from relatively minor loss of comfort, mechanical trauma, toxic reaction, hypoxic changes, and reduced vision to more serious vision-threatening infective events.

Contact lens fitting and storage solutions are an important aspect of CL care. Serious infections leading to vision loss occur more frequently in patients who wear a monthly reusable CL instead of a daily disposable CL (3). Other similarly important risk factors for infection include prolonged wear, overnight wear, poor CL disinfection, and poor CL hygiene (4). The absolute risk of infection is low but may increase because of increased exposure to potentially pathogenic microbes in the hospital environment (5). Healthcare professionals in hospitals work in environments where the risk of microorganism transmission is higher. Since they are in contact with patients, waste products of patients, and infected materials, they need to pay more attention to CL care. Non-compliant behaviours with CL use and care may result in more serious ocular infections (6). In the hospital if the eye becomes contaminated or the use of eyewash is necessary, contact lenses should be removed and discarded or disinfected immediately (5).

Pseudomonas aeruginosa and *Acanthamoeba* are causes of potentially devastating ocular infections in contact lens wearers (5). The risk of these infections can be reduced by meticulous hygiene practices. In addition to cleaning the lens with the appropriate solution, cleaning the lens case is also important. The lens case should be thoroughly cleaned and dried before disinfection and never exposed to tap water.

Contact lenses must be prescribed by an ophthalmologist and aftercare visits at regular intervals. The fit of the lens to the eye and whether there are any complications should be evaluated. The person who will use CL should be informed in detail about the care of the lens, things that should not be done while the lens is on the eye, and the instructions for the use of the lens. It is important to comply with the wearing time of the CL. When this period is exceeded, the possibility of lens

deformation and the risk of complications increases. The aim of the study is to investigate the compliance of healthcare professionals in the hospital with contact lens use and care.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted in a tertiary hospital from February to March 2024. The study protocol was approved by the hospital's Institutional Review Board in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. For the study, a survey form was given to volunteers who used CL in the hospital. Volunteers will be informed, and their consent will be taken before giving the survey. The answers given in the survey forms filled out by the volunteers were analyzed statistically.

Inclusion criteria in the study: 1. Being a healthcare professional in the hospital (doctor, nurse, technician, staff). 2. Being between the ages of 20-60. 3. Having been using CL for at least 3 months. 4. Volunteer to take part in the survey.

Exclusion criteria: 1. Using CL for less than 3 months. 2. Leaving more than 50% of survey questions blank. 3. Inconsistency in responses.

A survey consisting of questions about CL use and care was distributed to healthcare professionals. The survey investigated the following:

- Demographic data: Age, gender, smoking, profession, title, education level, CL experience.
 - Routines related to the use of CL (type, indication, power, first prescriber, place of purchase, wear routine, wearing time, wearing modality, frequency of examination, use in hospital, overnight use, expiration time),
 - Routines related to CL maintenance and cleaning (solution usage habit, exposure to water, hygiene of hands and lens cases, sharing lens solution or lens case).
- Participants were asked to indicate behaviours related to lens care and hygiene as every time, most times, occasionally, rarely, and never. The percentage was determined according to the answers obtained. It was statistically evaluated whether there were differences in behaviour rates according to gender, profession, CL wearing time and routine.

Contact lenses behaviours were grouped into 3 levels of compliance: high (>80% compliance rate), medium (40-80%), and low (<40%) (7). For positive behaviours (should), those who chose always and most of the time were considered compliant, while for negative behaviours (don'ts), those who chose rarely and never were considered compliant. Compliance rates were evaluated according to the percentage rates of these behaviours.

Statistical analysis

Utilizing IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., 2015 release), statistical analyses were carried out. Whether the data showed normal distribution was evaluated using the Kolmogorov Test. For continuous variables, results are presented as mean ± SD. Frequency and percentage were used to describe categorical variables. Normally distributed data were compared with Student's t test, and non-normally distributed data were compared with Mann Whitney U test. The distribution frequency of categorical data such as gender, laterality, and lens type were evaluated with Pearson's chi-square test. The Kruskal Wallis test was used to evaluate data comparing more than two variables. Situations with a 'p' value less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

The study included 165 CL-wearing healthcare professionals who worked at the hospital. The average age of the participants was 28.35±5.58 years (22-48); of whom 126 (76.4%) were women, and 144 (87.3) were doctors. Most participants (81.2%) had completed or were continuing their postgraduate education. CL usage duration was 8.16 years (1-30). Table 1 presents demographic data of the study population.

Table 1: Demographic characteristics of participants (n =165)

Demographic factor	(Mean±SD) (Range)
Age (year)	28.35±5.58 (22-48)
CL experience (year)	8.16±5.24 (1-30)
Gender	Number (%)
<i>Female</i>	126 (76.4)
<i>Male</i>	39 (23.6)
Smoking	
<i>Yes</i>	47 (28.5)
Profession	
<i>Doctor</i>	144 (87.3)
<i>Nurse</i>	14 (8.5)
<i>Technician</i>	5 (3)
<i>Physiotherapist</i>	2 (1.2)
Doctor title	
<i>Assistant</i>	116 (70.3)
<i>Specialist</i>	13 (7.9)
<i>General practitioner</i>	10 (6.1)
<i>Associate professor</i>	3 (1.8)
<i>Professor</i>	2 (1.2)
Education	
<i>Undergraduate</i>	31 (18.8)
<i>Postgraduate</i>	134 (81.2)

CL:Contact lenses

Contact lenses usage characteristics

Most of the participants were myopes (70.3%), CL power was mostly less than 5 dioptre (73.3%), and most wore soft spherical CL that was replaced monthly. 95.8% of participants were prescribed CL by an ophthalmologist at the first visit. The average time to wear CL was mostly 6-11 hours/day. To clean the CL, 93.3% of the participants used multi-purpose solutions, and 7.3% reported that they rarely washed the CL with tap water. 62% of participants were changing the solution in the lens case once a day. Half of the participants stated that they exceeded the CL duration. Only 34.8% of users were applying and removing their lenses in the hospital. Table 2 describes the CL usage characteristics of the participants.

Compliance with behaviour's associated with CL wear and care

A high level of compliance was observed with sharing CL and lens case, sleeping with CL, washing hands before inserting and removing CL, using enough solution in the lens case, topping up solution, and rinsing the lens with tap water. Moderate compliance rates were noted for swimming and showering with CL, checking the solution's expiration date, sharing solution, cleaning lens case, rubbing, rinsing and soaking with solution, and replacing lens case. Lens case replacement has the lowest compliance behaviour. Table 3 shows compliance with behaviours associated with CL use and care.

Risk factors associated with non-compliant behaviours

Multiple risk factors, including exceeding the CL wearing period, gender, education level, smoking, CL wearing mode, wearing CL form for more than 12 hours, cosmetic CL wear, yearly CL replacement, ≥ 1 week changing solution in the lens case, applying and removing CL in hospital, purchasing from an optician without a prescription, and their relationships with non-compliant behaviours in lens use and care were evaluated statistically. The results are shown in detail in Table 4.

Responses of every time and most times for positive behaviours and never and rarely for negative behaviours were considered compliance. Compliance rates were calculated by summing the results of every time + most times and rarely + never in Table 3. When looking at the compliance rates for contact lens behaviours, the highest compliance was seen in sharing the CL and its case with someone else, washing hands before wearing the CL, and washing the CL with tap water. The least compliance was regarding rubbing, rinsing, and soaking the CL with lens solution, and replacing and cleaning the lens case. (Figure 1)

Table 2: Contact lens usage characteristics of the participants

Information	Category	Number (%)
CL type	Soft spherical	109 (66.1)
	Soft toric	47 (28.5)
	Soft color	6 (3.6)
	Soft multifocal	3 (1.8)
CL use indication	Myopia	116 (70.3)
	Hypermetropia	5 (3)
	Astigmatism	42 (25.5)
	Cosmetic	2 (1.2)
CL power (diopter)	>5	42 (25.5)
	<5	121 (73.3)
	0	2 (1.2)
CL first prescriber	Ophthalmologist	158 (95.8)
	Non-prescription optician	5 (3)
	Via internet	2 (1.2)
CL place of purchase	Optician	79 (47.9)
	Online	80 (48.5)
	Other	6 (3.6)
CL wear routine	Continuous	88 (53.3)
	Intermittent	77 (46.7)
CL wearing time /day	1-5 hour	23 (13.9)
	6-11 hour	78 (47.3)
	>12 hour	64 (38.8)
CL wearing modality	Daily	34 (20.6)
	Monthly	108 (65.5)
	3-6 Monthly	21 (12.7)
	Yearly	1 (0.6)
Frequency of examination	6 montly	19 (11.5)
	Yearly	74 (44.8)
	Every two years	31 (18.8)
	>2 years	27 (16.4)
	Never	14 (8.5)
CL care system	Multipurpose CL solution	154 (93.3)
	Hydrogen peroxide	1 (0.6)
	No solution	9 (5.5)
Changing solution in lens case		149 (92)
	Topping up solution	8 (4.9)
Time to Changing solution in lens case	>1 per day	15 (9.2)
	1 per day	101 (62)
	In a few days	32 (19.6)
	≥ 1 week	9 (5.5)
Finger rubbing with solution	Yes	61 (37.2)
	No	102 (62.2)
Applying and removing CL in hospital	Yes	57 (34.8)
	No	107 (65.2)
Exceeding the CL wearing period	Yes	81 (49.1)
	No	84 (50.9)

CL:Contact lenses

Table 3: Compliance to behaviour's associated with contact lens wear and care by participants (n =165)

Behaviour	Every time n (%)	Most times n (%)	Occasionally n (%)	Rarely n (%)	Never n (%)
Sleeping with CL	4 (2.4)	4 (2.4)	21 (12.7)	44 (26.7)	92 (55.8)
Sharing CL with others	0	0	0	0	165 (100)
Swimming with CL	16 (9.7)	17 (10.3)	17 (10.3)	42 (25.5)	73 (44.2)
Showering with CL	13 (7.9)	21 (12.7)	26 (15.8)	48 (29.1)	57 (34.5)
Using enough solution in lens case	118 (72.4)	31 (19)	2 (1.2)	2 (1.2)	10 (6.1)
Topping up solution	2 (1.2)	6 (3.7)	7 (4.3)	21 (12.9)	127 (77.9)
Checking the solution's expiration date	85 (51.8)	28 (17.1)	23 (14)	15 (9.1)	13 (7.9)
Sharing solution	7 (4.3)	7 (4.3)	21 (12.8)	29 (17.7)	100 (61)
Washing hands before inserting CL	138 (83.6)	23 (13.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
Washing hands before removing CL	131 (79.4)	22 (13.3)	5 (3)	3 (1.8)	4 (2.4)
Rinsing lens with tap water	0	1 (0.6)	1 (0.6)	10 (6.1)	152 (92.7)
Rubbing, rinsing and soaking with solution	59 (36.2)	27 (16.6)	24 (14.7)	17 (10.4)	36 (22.1)
Cleaning lens case	41 (25.2)	52 (31.9)	52 (31.9)	9 (5.5)	9 (5.5)
Sharing lens case	0	0	0	6 (3.7)	157 (96.3)
Replacing lens case	27 (16.6)	48 (29.4)	62 (38)	14 (8.6)	12 (7.4)

CL:Contact lenses

Table 4: Risk factors associated with non-compliant behaviors in contact lens use and care among hospital healthcare professionals

Non-compliant behavior	Factor leading to poor compliance	p* value
Sleeping with CL	Exceeding the CL wearing period	0.019
	Smoking	0.040
	CL wearing continuous mode	<0.001
	Wearing CL form more than 12 hours	<0.001
Swimming with CL	Exceeding the CL wearing period	0.045
	CL wearing continuous mode	0.003
	Wearing CL form more than 12 hours	<0.001
	Prescription >5	0.013
	Purchase CL from internet	<0.001
Showering with CL	CL wearing continuous mode	<0.001
	Wearing CL form more than 12 hours	<0.001
	Prescription >5	0.035
Not using enough solution in lens case	Exceeding the CL wearing period	0.039
	CL wearing continuous mode	0.012
	Wearing CL form more than 12 hours	0.040
	Cosmetic CL wear	0.026
	Yearly CL replacement	0.047
	≥ 1 week changing solution in lens case	<0.001
Topping up solution	Exceeding the CL wearing period	<0.001
	>2 years examination	0.013
	≥ 1 week changing solution in lens case	<0.001
	Applying and removing CL in hospital	0.044
Not checking the solution's expiration date	Exceeding the CL wearing period	0.006
	Postgraduate	0.005
	Non-prescription optician	0.018
Sharing solution	Male	0.034
Not washing hands before inserting CL	Exceeding the CL wearing period	0.010
	≥ 1 week changing solution in lens case	0.011
Not washing hands before removing CL	Exceeding the CL wearing period	0.019
	≥ 1 week changing solution in lens case	0.021
Not Cleaning lens case	>2 years examination	0.009
	≥ 1 week changing solution in lens case	0.001
Not replacing lens case	Exceeding the CL wearing period	0.015
	Smoking	0.009
	Yearly CL replacement	0.025
	≥ 1 week changing solution in lens case	<0.001

*Mann-Whitney U-test and Kruskal-Wallis test

CL:Contact lenses

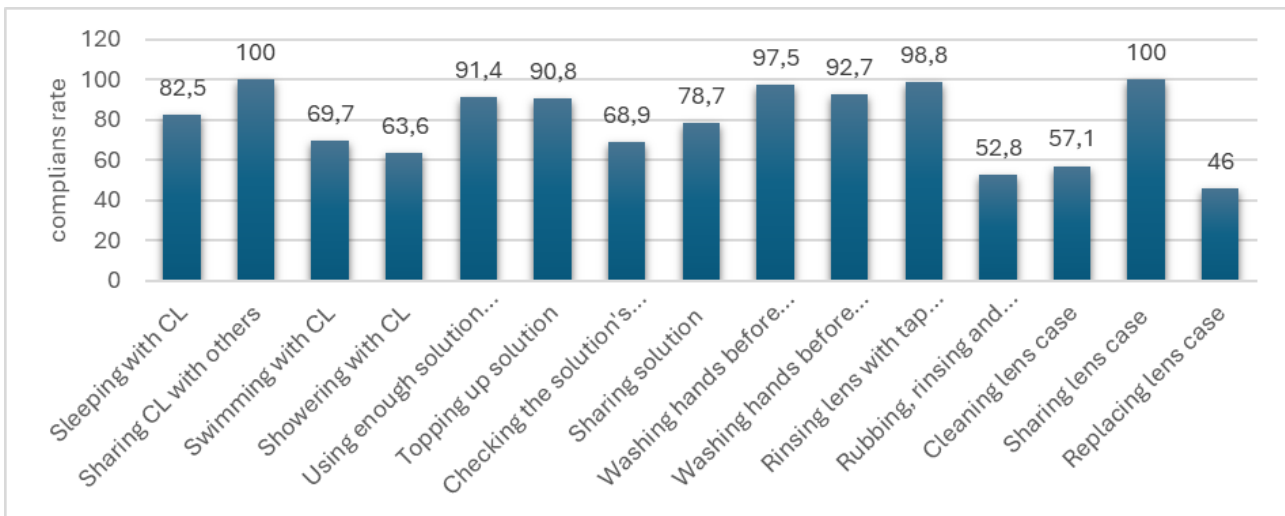


Figure 1: Compliance rate graphic of contact lens behaviours

DISCUSSION

Studies have been conducted in different countries on compliance with the use of CL (7-9). Contact lens wearers' attitudes towards CL use and care during the Coronavirus disease period have been evaluated in recent years (10-12). However, studies evaluating healthcare professionals' compliance with CL use were limited (5,6,13). In this study, the compliance with the use and care of CL by healthcare professionals who work in a hospital environment, where the risk of infection is increased, who are on duty and who may be exposed to infected materials, was evaluated with a survey.

Most of the participants were female, young and assistant doctors. As in previous studies, most participants were soft CL wearers for myopia (8,9). Most received their first CL with an ophthalmologist's prescription. Most of them used multi-purpose lens solution for lens cleaning. (93.3%). This rate was around 50-72% in studies (7,8). Monthly lenses were more preferred and CL wearing was mostly 6-11 hours/day. However, 38.8% stated that they wore CL more than 12 hours/day on average. This rate is slightly higher than other studies (7,8,12). This may be since the assistant doctors, who constituted the majority in the study, continued to wear CL during long-term shifts in the hospital. 34.8% of the participants stated that they applied and removed their CLs at the hospital.

Aftercare visits are crucial for CL wearers because they let professionals promote good hygiene and compliance while also identifying physiological changes in the eyes early on. In this study, the frequency of aftercare visits to the ophthalmologist in 1 year or less was over 50%. However, 8.5% stated that they had never been examined. Even though this rate is relatively low, it is an unacceptable level for healthcare professionals.

In the current study, 49.1% of the participants exceeded the recommended lens replacement time. Nearly half of

the participants use their lenses for a long time, perhaps because they think it is easy to reach an ophthalmologist if they feel a problem. Or they may have continued this non-compliant behaviour because they did not feel any serious discomfort when they exceeded the deadline several times. One study found that although 72% of ophthalmologists comply with the recommended lens replacement schedule, only 52% of lay people did (13). Most of the participants stated that they changed the solution in the lens case. 70% were changing the solution at least once a day, and 5.5% were changing the solution every >1 week. It was observed that participants who changed the solution in the lens case 1 week or later showed more non-compliant behaviours such as not using enough solution in the lens case and topping up solution, not washing hands before inserting and removing CL, not cleaning, and replacing lens case.

A high level of compliance was observed with sharing CL and lens case, sleeping with CL, washing hands before inserting and removing CL, using enough solution in lens case, topping up solution, and rinsing lens with tap water. The least compliance was regarding rubbing, rinsing, and soaking the CL with lens solution, and replacing and cleaning the lens case. Elimination of lens exposure to tap water is essential in preventing keratitis, as some studies have shown silicone hydrogel lenses to have increased preferential adhesion of Acanthamoeba to the lens surface (14). The study investigated several water-related activities, and it found that 98.8% of participants avoided rinsing their contact lenses with tap water, and that handwashing prior to inserting and removing contact lenses and swimming or taking a shower while wearing them both had high compliance rates. In their study, Gammoh et al. reported hand washing rates as 92.1% before lens insertion and 79.8% before lens removal (7). Wu et al. reported a compliance level of 88%, Sapkota reported a compliance level of 95% for handwashing (6,15).

Taslipinar et al. reported 100% of ophthalmologists and 92.3% of ordinary people complied with this behaviour (13). In the current study, the hand washing rate was found to be 97.5% before lens insertion and 92.7% before lens removal. These rates show that healthcare professionals are more compliant than other individuals regarding hand washing.

In this study, the rate of swimming and showering with CL was around 20%. Swimming and showering behaviour with CL was more common in those with a prescription over 5. This may be because vision is reduced without CL during these activities. Previous studies reported lower (15%) or higher (50-60%) swimming and showering rates with CL (7,8,13,15).

In the present study, the rate of rinsing the lens with tap water was 0.6%. It has been reported between 0% and 7% in studies (7,8,16). While the participants were compatible with the behaviours of using enough solution in lens case and topping up solution, the compliance the behaviour of rubbing, rinsing, and soaking with a solution was 52.8%. In the study of Taslipinar et al., it was observed that 76% of ophthalmologists complied with this behaviour, and the compliance of other groups was even lower (13). Previous literature has reported stronger compliance with this behaviour (6,15).

Participants demonstrated the least compliance in the behaviour of cleaning and replacement the lens case. Bacteria can increase their resistance to disinfectants by forming a colony of cells called biofilm on the surface of lenses or in the lens case (17). Biofilm formation can be avoided by regularly replacement of lens case, cleaning the lens case with solution, and rubbing the lens surface with it. After using contemporary CL solutions for two weeks, more than 80% of lens cases are contaminated (18). A 3.7-fold higher risk of acquiring microbial keratitis has been linked to poor lens case hygiene (19). In many studies, compliance with lens case cleaning and replacement was found to be low (8,15,20,21). In Sapkota's study, the lens case cleaning rate of medical doctors was 82%, while the rate of lens case replacement was 15.4% (6). This may suggest that eye care practitioners do not inform lens users sufficiently on this issue. It has been noted that the existing lens case hygiene guidelines are not standardized and may present contradictory information from manufacturers and practitioners (15). Compliance with lens case hygiene may be greatly improved if clear instructions are provided as demonstrated in a previous study by Yung et al. (20). In one study water education lowered endotoxin levels in CL storage cases and enhanced contact lens wearers' general water-related hygiene with "no-water" stickers on the lens cases (22). In the current study, risk factors that may be associated with non-compliant behaviours in CL use and care were also evaluated. It was observed that those who exceeded

the recommended lens replacement time showed non-compliant behaviour in many issues: Sleeping and swimming with CL, not using enough solution in lens case and topping up solution, not checking the solution's expiration date, not washing hands before inserting and removing CL, and not replacing lens case. Even though these participants are healthcare professionals, they should be warned that these incompatible behaviours as well as exceeding the duration of lens use may lead to serious complications.

It was found to be associated with using CL for more than 12 hours a day and in continuous mode (every day), sleeping, swimming, and showering with CL, and not using enough solution in lens case. Perhaps, due to continued use of lenses during shifts in the hospital, daily long-term CL use may lead to these non-compliant behaviours.

In addition, those who replacement their CL yearly was more non-compliant in their behaviour of using enough solution in the lens case and replacing lens case.

One of the limitations of this study may be that it was single-center and included mostly assistant doctors. However, since they are the hospital professionals who use CL the most and they work longer hours in the hospital (the number of hospital shifts is higher), this may be an advantage for evaluation. Secondly, evaluations of compliant behaviour may not be objective, as it is not known whether all participants are equally informed about CL use and care. On the other hand, since the participants were health professionals, it was assumed that they had sufficient knowledge on this subject.

The study concluded that healthcare professionals are mostly compliant with lens use and care, but they need to be more informed about some behaviours. For example: avoiding contact with water while wearing the CL, never using tap water, cleaning and replacing the lens case more frequently, rubbing, rinsing and soaking when cleaning the CL, not exceeding the replacement period of the lens, aftercare visit to the ophthalmologist at recommended intervals, renewing the lens solution more frequently, not exceeding the daily CL use period. Among the healthcare professionals who wear CL in the hospital, lens case replacement was the most neglected compliance behaviour. Healthcare professionals should be made aware of the risks associated with CLs and encouraged to reduce those risks with good CL hygiene. Frequent educational reinforcement techniques could be useful in changing this kind of behaviour. To lower the risk of lens-related complications, specific and uniform advice must be created and given to lens wearers.

The findings in this study indicate that even healthcare professionals who are expected to be more compliant are not sufficiently compliant in some behaviours regarding CL use and care. The definition of

compliance is adhering to practitioners' suggestions. Lens wearers who engage in non-compliant behaviour may not be aware of the consequences of such behaviour. Therefore, more effective programs designed to improve compliance among healthcare professionals are needed.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Researcher's Contribution Rate Statement: Concept/Design: ATB, IC, ZYA, AB; Analysis/Interpretation: ATB; Data Collection: ATB, IC; Writer: ATB; Critical Review: ATB, IC, ZYA, AB; Approver: ATB, IC, ZYA, AB

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the University of Health Sciences Ankara Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 21.02.2024, Number: E-93471371-514.10-237450006)

REFERENCES

1. Pucker AD, Tichenor AA. A review of contact lens dropout. *Clin Optom (Auckl)*. 2020;25;12:85-94.
2. Young G. Diligent disinfection in 49 steps. *CL Spectrum*. 2012;27(2): 53-54.
3. Dart JK, Radford CF, Minassian D, Verma S, Stapleton F. Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: A case-control study. *Ophthalmology*. 2008;115:1647-1654.
4. Tsatsos M, Athanasiadis I, MacGregor C, Sharma SK, Anderson D, Hossain P. Contact lens use advice-risks and outcomes: Are patients drowning in information but starved for knowledge? *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(3):136-141.
5. Hay J, Seal DV. Contact lens wear by hospital health care staff: Is there cause for concern? *J Hosp Infect Suppl*. 1995;30:275-281.
6. Sapkota K. Level of compliance in contact lens wearing medical doctors in Nepal. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(6):456-460.
7. Gammoh Y, Abdu M. Contact lens procurement and usage habits among adults in Sudan. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251987.
8. Gammoh Y, Asfour W. Compliance to contact lens wear and care among Jordanian adults. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280409.
9. Gyawali R, Nestha Mohamed F, Bist J, Kandel H, Marasini S, Khadka J. Compliance and hygiene behaviour among soft contact lens wearers in the Maldives. *Clin Exp Optom*. 2014;97(1):43-47.
10. Vianya-Estopa M, Garcia-Porta N, Piñero DP, et al. Contact lens wear and care in Spain during the COVID-19 pandemic. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44(5):101381.
11. Cardona G, Alonso S, Busquets A. Patient-practitioner communication and contact lens compliance during a prolonged COVID-19 lockdown. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44(6):101433.
12. Bakkar MM, Alzghoul EA. Assessment of contact lens wearers' attitude toward contact lens wear and care during Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic: A cross-sectional online survey. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44(6):101410.
13. Taslipinar Uzel AG, Uzel MM, Yuksel N, Akcay EK. Contact lens compliance with ophthalmologists and other health professionals. *Eye Contact Lens*. 2018;44S:S127-S130.
14. Beattie TK, Tomlinson A. The effect of surface treatment of silicone hydrogel contact lenses on the attachment of *Acanthamoeba castellanii* trophozoites. *Eye Contact Lens*. 2009; 35:316-319.
15. Wu Y, Carnt N, Stapleton F. Contact lens user profile, attitudes and level of compliance to lens care. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):183-188.
16. Bui TH, Cavanagh HD, Robertson DM. Patient compliance during contact lens wear: Perceptions, awareness, and behavior. *Eye Contact Lens*. 2010;36(6):334-339.
17. Artini M, Cellini A, Scoarughi GL, et al. Evaluation of contact lens multipurpose solutions on bacterial biofilm development. *Eye Contact Lens*. 2015;41(3):177-182.
18. Dantam J, McCanna DJ, Subbaraman LN, et al. Microbial contamination of contact lens storage cases during daily wear use. *Optom Vis Sci*. 2016;93(8):925-932.
19. Stapleton F, Keay L, Edwards K, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1655-1662.
20. Yung AM, Boost MV, Cho P, Yap M. The effect of a compliance enhancement strategy (self-review) on the level of lens care compliance and contamination of contact lenses and lens care accessories. *Clin Exp Optom*. 2007;90(3):190-202.
21. Arslan N, Bahar A, Sabur H. Effects of contact lens wearing habits on ocular surface and microbial flora. *Selcuk Uni Med J*. 2023;39(2):57-61.
22. Arshad M, Carnt N, Tan J, Stapleton F. Compliance behaviour change in contact lens wearers: A randomised controlled trial. *Eye (Lond)*. 2021;35(3):988-999.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ KARDİYOVASKÜLER, ENDOKRİN VE NÖROLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

The Effects of Gut Microbiota on Cardiovascular, Endocrine, and Neurological Systems

Berrak ERKAN¹  Dilan TEKUZMAN¹  Sena Bade KOLUKISA¹ 

Julide Sedef GÖÇMEN² 

¹ TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA, TÜRKİYE

² TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Mikrobiyota, bir organizmanın, onun çevresinin ve habitatlarının üzerinde veya içinde yaşayan mikroorganizmaların kolektif topluluğudur. Bu mikroorganizmalar bakterileri, arkeaları, mantarları, virüsleri ve diğer mikroskopik organizmaları içerir. Mikrobiyota genellikle doğal sistemlerde var olan ve konakçı organizma ile karşılıklı bir ilişkiye sahip olan organizmaları ifade eder. Özellikle bağırsak mikrobiyotası bağırsaklarda geniş bir bakteri kolonisi olarak bulunur ve sindirim süreçlerine yardımcı olur. Ayrıca bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayabilir. Bağırsak mikrobiyotasının daha iyi anlaşılması, çeşitli hastalıkların ve sağlık durumlarının tedavisi ve önlenmesine yönelik potansiyel yeni yaklaşımların keşfedilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle mikrobiyota ile ilgili araştırma ve keşifler bilim dünyasının ve tıp alanının önemli bir ilgi odağıdır. Bu makalede; bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler, endokrin ve sinir sistemi üzerindeki etkilerini incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, nörolojik sistem

ABSTRACT

The microbiota is the collective community of microorganisms that live on or within an organism, its environment and its habitats. These microorganisms include bacteria, archaea, fungi, viruses and other microscopic organisms. Microbiota generally refers to organisms that exist in natural systems and have a mutualistic relationship with the host organism. In particular, the intestinal microbiota exists as a large bacterial colony in the intestines and helps digestive processes. It may also play an important role in regulating the immune system. A better understanding of the gut microbiota may help discover potential new approaches to the treatment and prevention of various diseases and health conditions. For this reason, research and discoveries related to microbiota are an important focus of interest in the scientific world and the medical field. This article; examines the effects of intestinal microbiota on the cardiovascular, endocrine and nervous systems.

Keywords: Intestinal microbiota, cardiovascular system, endocrine system, neurological system



Yazışma Adresi / Correspondence:

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905359433616

Geliş Tarihi / Received: 06.12.2023

Dr. Julide Sedef GÖÇMEN

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: jgocmen@etu.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 27.02.2024

GİRİŞ

Mikrobiyota, bir organizmaya, çevresine ve yaşam alanlarına yerleşmiş olan mikroskopik yaşam formlarının topluluğudur. Bu mikroorganizmalar arasında bakteriler, arkealar, mantarlar, virüsler ve diğer mikroskopik organizmalar bulunur. Mikrobiyota genellikle doğal sistemde var olan ve ev sahibi organizma ile mutualistik bir ilişki içinde olan organizmaları ifade eder. Özellikle sindirim sistemi mikrobiyotası, bağırsaklarda geniş bir bakteri kolonisi olarak bulunur ve sindirim süreçlerine yardımcı olur. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayabilir. Mikrobiyotayı daha iyi anlamak, çeşitli hastalıkların tespitinde, önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel yeni yaklaşımların keşfedilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, mikrobiyotayla ilgili araştırmalar ve keşifler, bilim dünyası ve tıp alanında büyük bir ilgi odağıdır (1). Bu derleme makalesi, bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler, endokrin ve nörolojik sistemler üzerindeki etkilerini incelemektedir. Özellikle, bağırsak disbiyozu ile metabolik hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus ve obezite arasındaki ilişki ele alınmaktadır. Ayrıca, antidiyabetik ilaçların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki terapötik etkileri, bağırsak mikrobiyotasının glukoz metabolizması, obezite ve infertilite ile olan ilişkisi ve tiroit sağlığı üzerindeki etkilerine, Endokrin

Bozucu Kimyasalların (EDCs) bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi ve sağlık durumları ile olan ilişkisi, mikrobiyota-nörodejeneratif hastalık bağlantısı, nörotransmitterlerin etkileri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi anlatılacaktır (1).

1. Endokrin Sistem

1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Antidiyabetik İlaçlar ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak biyotasındaki disbiyoz metabolik hastalıklara ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'a sebep olur. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* filumlarından oluşmaktadır. Bu filumlar patojenlere karşı koruma, konakçı metabolizmasını düzenleme, safra asidi üretme gibi çeşitli şekillerde konağın bağışıklık modülasyonunda görevlidir. T2DM ile mücadelede çeşitli antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar metformin, peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1), dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glukoz ko-transporter -2 (SGLT-2) inhibitörleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve sülfonilüreanlardır (1-4). Tablo 1'den anlaşılacağı üzere antidiyabetik ilaçların birçoğu bağırsak mikrobiyotasının gelişimi üzerine olumlu etkiler oluşturarak ve T2DM'nin yol açtığı hasarların giderek azalmasını sağlamaktadır (1).

Tablo 1: Antidiyabetik ilaçların bağırsaktaki popülasyonu üzerine etkisi

Antidiyabetik ilaçlar	Kullananlar	Kullanmayanlar
Metformin	<i>Proteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Blaustria</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megasphrea</i> , <i>Butyrihribo</i> , <i>Akkermansia Muciniphila</i>	
Glip-1 reseptör agonistleri	Liraglutat: <i>Blautria</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>AkkermansiamMuciniphila</i> Dulaglutat: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i>	Liraglutat: <i>Romboutsia</i> , <i>Ruminiclostridium</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i>
Dpp-4 inhibitörleri	Sitagliptin: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> Vildagliptin: <i>Lactobacillus</i> Linagliptin: <i>Proteobacteria</i>	Saksagliptin: <i>Candidatus</i> , <i>Arthromitus</i> Vildagliptin: <i>Oscillibacteria</i> Linagliptin: <i>Bacteroidetes</i>
Sgl-2 inhibitörleri	Dapaglifozin: <i>Oscillibacteria</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> Canaglifozin: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> , <i>Alloprevotella</i>	Canaglifozin: <i>Helicobacteria Mucisprillum</i>
Alfa-glukozidaz inhibitörleri		<i>Bacteroidetes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i>
Sülfonilüreanlar		<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2

1.2. Glukoz Metabolizması, Kısa Zincirli Yağ Asitler (SCFAs) ve Bağırsak Mikrobiyotası

T2DM sonucu bozulan bağırsak mikrobiyotası glukoz metabolizmasında da olumsuz etkilere yol açmaktadır. 40 takson-glikoz ve 17 takson-insülin ilişkisinden görüleceği üzere kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) üzerinden çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. *Akkermansia muciniphila*; asetat ve propriat üreten müsün parçalayan bir bakteridir. Bu sebeple dolaşımdaki asetatla ilişkili olup dışkıda SCFA ölçümü üzerinde etkilidir. Bu bakterinin artışı; açlık glikozunu, insülin direnci ve konsantrasyonunu, HbA1C 'yi düşürüp glisemik ve insülinemik ölçümün artmasını sağlar (1).

Adipoz ve metabolik sendromun, glikozla ilişkisine dair kesin kanıtlar bulunmamış bakteriler ise; *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Faecebacterium*, *Oscillospira*'dir. Hiçbirinde majör fermentasyonla üretilen bütinat ölçülmemiştir ve bu taksonların açlık ve yemek sonrası glikoz metabolizmasının etkilerini SCFAs'larla göstermiştir. Glikoz ve prediyabetle ters tutarlı ilişkisi olanlar; *F. prausnitzii*, *C. leptum*, *Faecebacterium*, olarak bulunmuştur. *Oscillospira* 'nin ise; Obezite ve insülin direnciyle ters tutarlı ilişki gösterdiği incelenen yayınlardan çıkarılmaktadır (1,3).

Bifidobacterium longum ' un glikoz metabolizmasındaki ilişkisine bakıldığında ise asetat ya da SCFAs ölçülmemiştir ve insülinle ters tutarlı ilişkisi olduğu görülmüştür. Bunlarla beraber *Dorea* 'nın glikozla tutarlı pozitif ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu taksonların SCFAs'larla ilişkisine bakıldığında süksinatla ilgili herhangi bir çalışma yapılmamasına rağmen asetatla ilgili ilginç sonuçlar gözlemlenmiştir. Dolaşımdaki asetatla *Oscillospira* ve *A. mucniphia* 'nın doğru orantılı bir bağlantısı olduğu; asetatın doğrudan üretiminde ise *Dorea* 'nın doğru orantılı bir ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir (1,3).

1.3. Obezite ve Bağırsak Mikrobiyotası

Yapılan fare deneylerinden çıkarılan sonuçlar diyetin, bağırsak mikrobiyotasındaki obeziteyle ilişkili değişikliklere katkıda bulunan ana faktör olduğunu göstermiştir. *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının obez farelerde pozitif korelasyon gösterdiği ve normal diyetle beslenmeye başlanınca bu miktarın azalıp normale döndüğü görülmüştür. Obez ikiz ve zayıf ikiz farelerle yapılan bir deneyde obez ikiz farelerde yağ dokusunun daha çok olduğu ve zayıf + obez farelerde *Bacteroidetes* üremesinin gerçekleştiği ve SCFAs üretimini arttırdığı görülmüştür (1,3).

Bununla birlikte yapılan deneylerle probiyotik ve prebiyotik takviyesinin mikrobiyotayı dengelemek için önemli terapötörler olduğu söylenebilmektedir. Her ne kadar bebeklerde olumlu ya da olumsuz bir kanıt gözlemlenmese de çocuk, yetişkin ve yaşlılarda mikrobiyotada kalite farklılıkları oluştuğu görülmüştür.

Probiyotiklerin; yağ kütlesi ve kilo alımını azaltıp homeostazı ve glikoz aracılı insülin sekresyonunu yükselterek mikrobiyotayı dengeleyip faydalı canlı mikroorganizma popülasyonunu arttırdığı; prebiyotiklerin ise inülin, galacto-oligosaccharides (GOS), fructo-oligosaccharides (FOS) ile kolondaki komensal bakterileri çoğaltıp inflamasyonu azalttığı görülmüştür (1,3).

1.4. Endokrin Zedeleyici Toksinler (Edc) ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotasının gen ekspresyonunu bağırsak filiyası olan *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Vernucomicos* oluşturur. Bu gen ekspresyonu farklı enzimatik proteinleri kodlamada ve Holst fizyolojisinin düzenlenmesinde görevlidir (1).

Bağırsak mikrobiyotası prenatal dönemde oluşmaya başlar. Beslenme, emzirme, doğum şekli de bağırsak mikrobiyotasında oldukça etkilidir. Yani bebeklerdeki mikrobiyotanın maternal mikrobiyotaya bağlı olduğu söylenebilir. Bebek bağırsak mikrobiyotası, bebekte obeziteye, immunoinflamatuvar hastalıklara, nörokognitif hastalıklara karşı koruma sağlar (1,2).

Endokrin zedeleyici toksinler (EDC) bağırsak mikrobiyotasına zarar veren toksinlerdir. Bunlar toksin etkilerini, endojene bağlanıp östrojen ve androjeni taklit ederek yapar. Bağırsak mikrobiyotasını bozan bu toksinlere; biflen, paraben, filoestrojen, metal, triclosen, triclorocarbon, fitalat ve bisfenol A (BPA) örnek verebilir. EDC'lerin bağırsak mikrobiyotasıyla olan etkileşiminde 3 temel mekanizma mevcuttur.

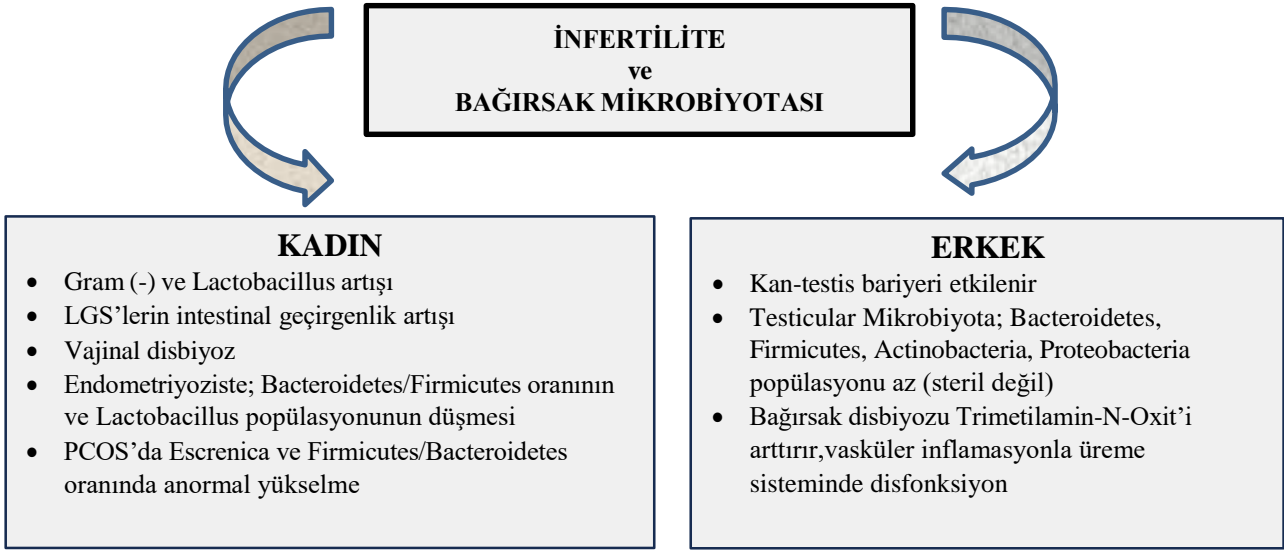
- Ksenobiyotikler direk distal bağırsağa gelip transfer olabilirler,
- Direk bağırsak mikrobiyotasını değiştirip simbiyotik etki yapabilirler,
- Direk bağırsak mikrobiyotasındaki enzim aktivitesini etkileyebilirler.

EDC'lerin zararlı etkilerinden bazıları arasında; postnatal yenidoğan bebeklerde, *Bifidobacterium longum* popülasyonunu düşürdüğü, BPA'ya maruz kalan hastalarda östrojenik defekt ve oksidatif strese bağlı bakteri popülasyonunu yükselttiği sayılabilmektedir (1,2).

1.5. İnfertilite ve Bağırsak Mikrobiyotası

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem, fertilite üzerinde de etkilidir. Ancak disbiyozla, endometriyozis, Polikistik over sendromu (PCOS), insülin direnci ve obezite oluşumuyla infertilite meydana gelmektedir (3).

Şekil 1'de bağırsak mikrobiyotasının kadın ve erkekte infertilitesi üzerine olan etkileri açıklanmıştır. Görüleceği üzere bağırsakta meydana gelen disbiyoz genital sistemlerde de çeşitli disbiyoz ve hastalıklara sebebiyet vermektedir (1,2,4).



Şekil 1: Kadın ve erkekte, bağırsak mikrobiyotası infertilite ilişkisi

1.6. Tiroid ve Bağırsak Mikrobiyotası

Tiroid, bağırsak geçirgenliğini artırarak bakterilerin üremesinde ve proinflamatuvar güçlerin geçişinde rol almaktadır. Örnek verecek olursak hipotiroidli hastalarda bağırsakta disbiyoz ve buna bağlı bakteriyel aşırı artış oluşmaktadır. Hashimoto, Graves gibi hastalıklar ise, *Lactobacillacea* ve *Bifidobacteri* popülasyonunun azalmasına sebep olmaktadır. Beslenmenin bağırsak mikrobiyotasının gelişimine etkisi oldukça önemlidir (1,5,6,7).

Tablo 2'de görüldüğü gibi, aldığımız besinlerin tiroid ve hormon salgısı üzerine etkileri güçlüdür (6). Her ne kadar Tablo 2'de bu unsurların fonksiyonları ve eksikliğinde oluşabilecek durumlar yazıyor olsa da bağırsak mikrobiyotası için etkileri şöyledir: Selenyum takviyesi mikrobiyota çeşitliliğini arttırmaktadır, demir ve iyot, özellikle *Bifidobacterium*'un azaltılmasıyla mikrobiyota çeşitliliğinin düşmesine sebep olmaktadır. Probiyotikler ise; *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un sayıca artmasına yardımcıdır (2).

Tablo 2: Çeşitli besinlerin fonksiyonları ve eksikliklerinde oluşabilecek durumlar

Besin	Fonksiyon	Eksikliğinde Oluşabilecek Durumlar
Çinko	Tiroidin çalışması ve homeostazisinde görevlidir.	Hipertiroidizm meydana gelir.
Demir	İyot kullanımı ve tiroid hormon sentezinde görevlidir.	Tiroid hormonunun sentezi, deposu, salgısı bozulur.
D vitamini	Bağışıklık düzenleyicidir (tiroidi etkiler).	
İyot	Tiroid hormon sentezinde görevlidir.	Guatr, tiroid nodülü, kanser oluşumunda artış meydana gelir.
Probiyotikler	TSH'un düşmesinde görevlidir.	
Selenyum	Mikrobiyota çeşitliliğinde görevlidir.	Tiroid hormon sentezinde azalma meydana gelir.

2. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem, intestinal disbiyoz sonucu zarar gören sistemlerden birisidir. Bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi yapısındaki mikroorganizmaların prosklerotik ya da antisklerotik

olmasından kaynaklanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının konağın kardiyovasküler sağlığına etkisi mikroorganizmalar tarafından salgılanan metabolik enzimler ve ürünleri üzerinden olabileceği gibi

aralarındaki oranın korunması/bozulması ile de olabilmektedir (8).

Bağırsak mikrobiyomu sentezlediği, biyoaktif metabolitlerin ateroskleroz üzerinde etkili olması nedeniyle tıpkı bir endokrin organ gibi davranır. Miyokard infarktüsü (Mİ), felç veya ani ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) aterosklerotik plakların ruptürüne bağlı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında bağırsak mikrobiyomundan sentezlenen bazı metabolitlerin, karnitinin metaboliti olan trimetilaminoksit (TMAO), fenilalanin metaboliti olan fenilasetil glutamin ve lipid metaboliti olan safra asitleri, aterosklerotik hastalıklar üzerindeki etkileri pek çok çalışmada incelenmiştir (8).

Geçtiğimiz yıllarda, aterosklerotik KVH tedavisi yoğun olarak LDL seviyelerini düşürme stratejileri veya bilinen diğer aterosklerotik risk faktörlerinin kontrolü olarak hedeflenmiştir. Bu tedavi yöntemleri uzun yıllar mortalite oranlarını düşük tutsa da son yıllarda tedavide yanıt almakta yetersiz kalmaktadır. Yapılan klinik çalışmalar ve hayvan çalışmaları sonucu elde edilen veriler sonucu bağırsak mikrobiyomunun, KVH üzerinde tedavi edici, hatta hastalık önleyici bir faktör olabileceğini düşünülmüştür. Bağırsak mikrobiyomunun bu etkisi temel olarak 2 yol üzerinden açıklanabilmektedir. Bir yandan TMAO, safra asitleri ve aromatik aminoasitlerin metabolitlerinin ateroskleroz gelişimine etkilerinin olduğu incelenirken, bir yandan da kısa zincir aminoasitler ve poliaminlerin ateroskleroza karşı koruyucu özelliği de öne çıkmaktadır. Öte yandan kardiyovasküler yanıtı iyileştirmek adına bu metabolitleri doğrudan hedefleyen yeni terapötik metotlardan bahsedilmektedir. Bağırsak kökenli TMAO seviyelerinin safra asit reseptörü olan farnezoid X reseptörünü (FXR) hedeflediği yönünde araştırmalar mevcuttur. Bu 2 yolun bize gösterdiği sonuçlardan biri de bağırsak mikrobiyom metabolit yollarına ait enzim ve reseptörlerin potansiyel yeni ilaç hedefi olduğudur (8,9).

2.1. Ateroskleroz ve Bağırsak Mikrobiyotasi

Ateroskleroz, genellikle çocukluk ve gençlik yıllarında başlar ve yıllar içinde yavaş yavaş ilerler. Aterom plakları, damarların iç duvarlarında iltihaplanmaya da neden olabilir. Bu iltihaplanma, damarların daha fazla daralmasına ve daha fazla plak oluşumuna yol açabilir. *Campylobacter*, *Candida* ve *Shigella* cinsi bakteriler, aterom plak enfeksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilendirilmektedir (8).

Yapılan metagenomik analizler doğrultusunda aterosklerozlu bireylerde *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, aterom plakların yapısında *Actinomyces collinsella* türü bakterilerin bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu metagenomik çalışmalarda ayrıca aterosklerozlu hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla *Chryseomonas* ve

Helicobacter düzeylerinin daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık bireylerdeki *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* düzeylerinin düşük konsantrasyonları ateroskleroza arttırıcı bir faktör olarak kaydedilmiştir. Ateroskleroz patogenezi açısından yüksek önem taşıdığı düşünülen mikroorganizma olarak da *Akkermansia muciniphila* gösterilmiştir (9).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların saptanmasında bazı bakterilerin biyomarker olarak kullanılabilmesi yönünde bulgular mevcuttur. Bu biyomarkerler arasında yüksek oranda *Bacteroidetes* cinsi bulunurken, tam tersi düşük konsantrasyonlarda *Prevotella* ve *Bacteroides* bulunmaktadır (9). Biyomarker olarak kullanılabilme eğiliminde olan taksonomik gruplar arasında ise *Prevotella*, *Eubacterium*, *Ruminococcus gnavus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* ve *Lachnospiraceae* yer almaktadır (10,11).

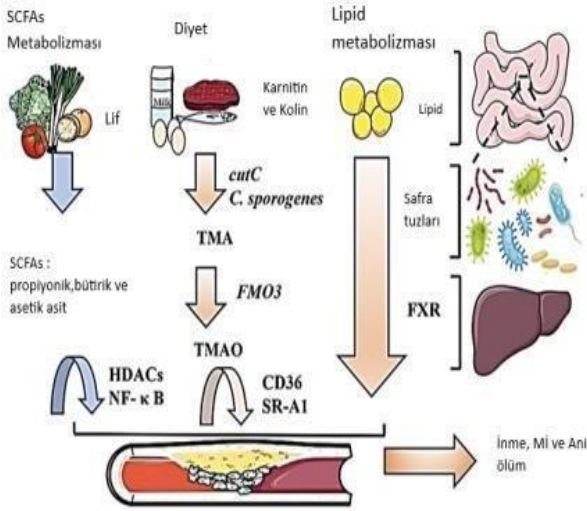
TMAO metil gruplarının oksidasyonu ile oluşan organik bir bileşiktir. TMAO, bağırsak bakterileri tarafından üretilir ve kan dolaşımına geçerek kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli etkilere sahip olur (8). TMAO, plakların oluşumunu aktive eder ve kan pıhtılaşmasına neden olur. Ayrıca kan basıncını ve kolesterol seviyelerini yükseltir. Bu nedenle, TMAO, kalp krizi ve felç riskini artırır (8). TMAO'nun sentezinde görevli bakteriler, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* ailelerine aittir. Bu bakteriler, metil gruplarını oksidasyon yoluyla TMAO'ya dönüştürürler. TMAO'nun üretimi, diyet, ilaçlar ve yaşlılık gibi faktörler tarafından etkilenebilir (8).

TMAO'nun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, TMAO'nun plakların oluşumunu arttırdığı, kan pıhtılaşmasına neden olduğu ve kan basıncını ve kolesterol seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında, TMAO seviyeleri yüksek olan kişilerin, TMAO seviyeleri düşük olan kişilere göre kalp krizi ve felç riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

TMAO seviyelerini düşürmek için diyet, kolesterol düşürücü ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca, TMAO seviyesini düşürmek, yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, sigara içmemeyi ve kilo kontrolü yapmayı içerir (8).

Şekil 2'de TMAO, SCFA ve FXR'nin KVH üzerine etki mekanizmaları gösterilmektedir (12).

Bağırsaktaki karnitin, fosfokolin veya kolin diyet kaynakları, *C. sporogenes*'in cutC enzimi tarafından trimetilamin (TMA) üretmek için metabolize edilir. TMA portal dolaşıma girer ve daha sonra karaciğerde monoamin oksidaz 3 (FMO3) tarafından TMAO üretmek için oksitlenir. TMAO, böbrekler tarafından idrarla atılan bir terminal metabolittir (13).



Şekil 2: Trimetilaminoksit, kısa zincirli yağ asitlerin ve farnesoid X reseptörünün kardiyovasküler hastalıklar üzerine etki mekanizmaları (12)

TMAO: "Trimethylamine N-oxide", SCFA: "Short-chain fatty acids", FXR: "Farnesoid X receptor", FMO3: "Flavin-containing monooxygenase 3", HDAC: "Histon dasetilaz", SR-A1: "Scavenger Receptor-A1", NF-κB: "Nuclear Factor kappa B"

TMAO konsantrasyonu, KVK için bir risk faktörü olmasına ek olarak stabil kalp hastalarının ve KVK kökenli felçlerin de prognozunda önemli bir belirteç olmaktadır. Klinik çalışmalarda açlık TMAO seviyelerinin yükselmiş olarak kaydedilmesi, kan örneği alınan bireylerin majör advers kardiyak olay yaşama şansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (13).

3. Nörolojik Sistem; Psikiyatrik Etkiler

Bağırsak mikrobiyota dengesizliklerinin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Otizm Spektrum

Bozukluğu, Epilepsi ve Majör Depresif Bozukluk gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda görüldüğü belirtilmektedir (14-19). Bağırsaktaki bakterilerin çeşitliliği, mikrobiyotadan türetilen metabolitlerin, nörotransmitterlerin ve kısa zincirli yağ asitlerinin miktarını da belirler. Bu özellikler; bağırsak mikrobiyotasının beyinle nöral iletişim, endokrin sinyalleme hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini dahil ve bağışıklık sistemi (sitokinler) yoluyla iletişim kurabilen bir sinyal molekülleri ortamı oluşturur (17,22-24).

3.1. Nörotransmitterler ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, konakçıya enerji ve besin sağlarken aynı zamanda beyindeki ilgili nörotransmitterlerin veya öncüllerinin konsantrasyonlarını etkileyebilen nöroaktif metabolitler de üretir. Bazı bağırsak bakterileri de nörotransmitterlerin sentezini ve salımını düzenleyebilir (14-16).

Kısa zincirli yağ asitleri ve safra asitlerinin yanı sıra, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin glutamat, GABA, serotonin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterleri içerdiği son çalışmalarla gösterilmiştir (15,16,23).

Glutamat, bağırsaktaki bir enteroendokrin hücre alt popülasyonu tarafından sentezlenmekte ve vagus siniri yoluyla beyne hızlı sinyaller iletmek için kullanılmaktadır. İnsan vücudundaki dopaminin büyük bir kısmı bağırsakta sentezlenir (15.16,23).

Tablo 3 ve 4'de, nörotransmitterler ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki gösterilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının ürettiği metabolitlerin nörotransmitter düzeylerini nasıl etkilediği ve nörolojik bozukluklar üzerindeki potansiyel etkileri bu tablolarda özetlenmektedir.

Tablo 3: Mikroorganizmaların nörotransmitter ve diğer faktörlerle ilişkisi

Mikroorganizmalar	İlgili Faktörler
Bağırsak mikrobiyotası	- Glutamat, GABA, serotonin, dopamin, asetilkolin ve iz aminler gibi nörotransmitterler ve ön maddeleri üretir
Clostridia	- Kolinik enterochromaffin hücrelerindeki tryptophan hidroksilaz 1 (TPH1) gen ekspresyonunu artırarak serotonin sentezini destekler
Providencia	- Tyramini sentezler, C. elegans'da tyramine β-hidroksilaz enzimi varsa oktopamine dönüşebilir
Staphylococci	- GABA, asetilkolin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterleri üretir
Paenacaligenes hominis	- Vagus siniri aracılığıyla beyne girebilecek ekstrasellüler veziküller salgılar, bunlar beyinde bilişsel bozukluğa neden olabilir
Bacteroides fragilis	- Bazı bağırsak mikroplarının hayatta kalması için kritik bir büyüme faktörü sağlar, GABA sentezi için gereklidir
Parabacteroides	- GABA sentezler
Eubacterium	- GABA sentezler
Bifidobacterium	- GABA sentezler

Tablo 4: Nörotransmitterlerin bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi

Nörotransmitter Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisi

Glutamat	Bağırsaktaki enteroendokrin hücrelerin sentezlediği ve vagus siniri yoluyla beyne hızlı sinyaller aktardığı nörotransmitter.
Dopamin	Bazı bağırsak bakterileri, insan bağırsağında dopamin üretir ve vücuttaki dopaminin büyük kısmı bağırsakta sentezlenir.
Serotonin	Bağırsak mikrobiyotası, GABA, serotonin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Depresyonlu hastalarda artmış bağırsak sızıntısı ve bakteriyel translokasyon sergilenir, bu da düşük seviyeli enflamatuvar reaksiyonun beyin fonksiyonunu etkileyebileceğini ifade eder.
GABA	Bağırsak mikrobiyotasında Bacteroides tarafından üretilen GABA, depresyonlu hastalardaki nörotransmitter seviyelerini etkileyebilir.

3.2. Nöropsikiyatrik Bozukluklar ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak-beyin eksenini ve nöropsikiyatrik bozukluklar; Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve sindirim sistemi bozukluklarıyla ilişkilendirildiği bulunmuştur. Anksiyete ve depresif bozukluklarda da bağırsak mikrobiyotasının rol oynadığı ve prebiyotik/probiyotik tedavilerin potansiyel bir tedavi yaklaşımı olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalığında dopamin

sistemindeki düzensizliklerle bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri türleri arasında ilişki bulunmuş ve mikrobiyota tedavisinin hastalığın tedavisinde düşünülebileceği öne sürülmüştür (15, 16, 23, 24). Tablo 5 ve 6'da bağırsak mikrobiyotasının çeşitli nörolojik hastalıklar ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisi, nörotransmitterlerin düzenlenmesi, prebiyotikler ve probiyotiklerin rolü gibi bilgiler topluca özetlenmektedir.

Tablo 5: Nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilen mikroorganizmalar ve mikroorganizmaların etki/bulgularının incelenmesi

Nöropsikiyatrik Bozukluklar	İlişkilendirilen Mikroorganizmalar	Etkileri/Bulguları
Alzheimer hastalığı	<i>Chlamydomypha pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i>	<i>B. longum</i> ve <i>Lactobacillus spp.</i> Alzheimer hastalarında bilişsel işlevde düzelmeye sağlamıştır.
Anksiyete	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> tedavisi, stresi azaltır.
Otizm spektrum bozukluğu	<i>Bacteroides</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Dialister</i>	Otizimli bireylerde <i>Desulfovibrio</i> ve <i>Clostridium</i> oranı daha düşüktür.
Bipolar bozukluk	<i>Firmicutes</i> ve <i>Bifidobacterium lactis</i> suşları	Bipolar bozukluk hastalarında <i>Firmicutes</i> ve <i>Faecalibacterium spp.</i> düşük düzeyde bulunmuştur. <i>Bifidobacterium lactis</i> suşları, bipolar bozukluk tedavisinde pozitif etki göstermiştir.
Majör depresif bozukluk	<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Clostridium butyricumun</i> antidepresanlarla birlikte kullanımının depresyon semptomlarında önemli bir düzelmeye sağladığı görülmüştür.
Parkinson hastalığı	<i>Akkermansia</i> , <i>Catabacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Fecalibacterium</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospira</i>	Parkinson hastalarında <i>Prevotellaceae</i> oranı daha düşüktür. Parkinson hastalarına probiyotikler (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. reuteri</i> ve <i>Lactobacillus fermentum</i>) uygulandığında, tedavi sonrasında hareketlerde iyileşme görülmüştür.

Tablo 6: Mikrobiyotanın incelenen tüm konuların bileşimi

Konu	İlişkili Nörolojik Hastalıklar/Nöropsikiyatrik Bozukluklar	Etkileri ve Bulgular
Nörotransmitterler ve mikrobiyota	- Glutamat, Dopamin, Serotonin, GABA	- Mikrobiyotanın nörotransmitter seviyelerini etkileme potansiyeli vardır.
Bağışıklık ve inflamasyon ilişkisi	- Proinflamatuvar sitokinler, İnflamasyon İndükleyiciler	- Mikrobiyota, bağışıklık sistemi ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar.
Prebiyotikler ve probiyotikler	- Bağırsak sağlığı ve düzenli fonksiyon	- Prebiyotik ve probiyotik takviyeleri, nöropsikiyatrik bozukluklarda olumlu etkilere sahiptir.

Yakın tarihli bir çalışma, yaşlı insanlar tarafından yapılan düzenli egzersizin Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olduğunu, bilişin gerilemesini yavaşlattığını göstermiştir (18,20,22). Yine yakın tarihli bir inceleme, *Firmicutes* ve *Actinobacteria*'yı egzersize yanıt veren ana filum olarak tanımlamıştır ve egzersizin etkili olduğu sonucuna varmıştır (20,21). Kang ve ark.'ın fareler üzerinde yaptığı egzersiz çalışmasında egzersizin hafızada iyileşme ve bağırsak mikrobiyal topluluğunda ciddi bir değişim yarattığını da göstermiştir (22). Tablo 7'de mikroorganizmaların egzersiz ile ilişkisi gösterilmektedir.

Tablo 7: Mikroorganizmaların egzersiz ile ilişkisi

Mikroorganizmalar	Mikroorganizmalara Bağlı Faktörler
<i>Firmicutes</i>	- Egzersizle artar
<i>Bacteroidetes</i>	- Egzersizle azalır
<i>Tenericutes</i>	- Egzersizle azalır
<i>Ruminococcaceae</i>	- Bağlamsal hafıza iyileştirmesiyle ilişkilendirilir
<i>Lachnospiraceae</i>	- Bağlamsal hafıza iyileştirmesiyle ilişkilendirilir
<i>Eubacteria</i>	- Egzersizle artar
<i>Roseburia</i>	- Egzersizle artar
<i>Clostridia</i>	- Egzersizle artar
<i>Prevotella</i>	- Egzersizle azalır
<i>Bacterioides</i>	- Egzersizle azalır

Bunun yanında bağırsak disbiyozunun Alzheimer, Parkinson, Huntington ve motor nöron hastalığı ve bazı diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu da kanıtlanmıştır (24).

Bağırsak bakterileri gastrointestinal sistemde sindirim, ekstraksiyon ve absorpsiyon gibi temel sürecin düzenleyicisi rolündedir. Aynı zamanda kommensal bakterilerin, patojenik bakterilere karşı bir ilk bağışıklık tepkisini güçlendirdiğine ait kanıtlar da mevcuttur (22,24).

Bağırsak mikrobiyotası ve endokrin sistem birbirlerini çeşitli yönlerde etkilemiştir. Glukoz metabolizmasındaki herhangi bir değişiklik (genetik, beslenme, uzun süreli obezite) ve bu değişiklikliğin bozulması için alınan ilaçların bağırsakta disbiyoz yaptığı görülmüştür. Diğer endokrin organlarda da (tiroid, üreme sistemi gibi) benzer etkiler oluşmuştur. Bağırsak mikrobiyotunun kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı veya azalttığı yayınlarda görülmüştür, sebebinin ise bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen metabolitler ya da safra asitleri olduğu görüşü öne çıkmaktadır. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini ve çeşitli nörolojik/nöropsikiyatrik bozukluklar ilişkisinin incelenmesinde çalışmalar; bağışıklık sistemi, vagus siniri ve mikrobiyal metabolitler gibi farklı yollar aracılığıyla mikrobiyota-konak etkileşimlerinin rolünü vurgulamaktadır. Prebiyotikler ve probiyotikler nöropsikiyatrik bozuklukların yönetiminde umut verici bir potansiyele sahip olduğunu destekler çalışmalar mevcuttur. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin sağlık ve hastalık üzerindeki etkisini anlamak, terapötik hedeflerimizi netleştirecek ve hedefe yönelik müdahalelere yol açacaktır gibi görünmektedir.

Çatışma Beyanı: Yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: BE, DT, SBK, JSG; Analiz/Yorum: BE, DT, SBK; Veri Sağlama: BE, DT, SBK, JSG; Yazım: BE, DT, SBK, JSG; Gözden Geçirme ve Düzeltme: BE, DT, SBK, JSG; Onaylama: JSG

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8(1):42.
2. Fabozzi G, Rebuzzini P, Cimadomo D, et al. Endocrine-disrupting chemicals, gut microbiota, and human (In) fertility-It is time to consider the triad. *Cells.* 2022;11(21):3335.
3. Palmnäs-Bédard MSA, Costabile G, Vetrani C, et al. The human gut microbiota and glucose metabolism: A scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(4):862-874.

4. Kant R, Chandra L, Verma V, et al. Gut microbiota interactions with anti-diabetic medications and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *World J Methodol.* 2022;12(4):246-257.
5. Liu Q, Sun W, Zhang H. Interaction of gut microbiota with endocrine homeostasis and thyroid cancer. *Cancers.* 2022;14(11):2656.
6. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients.* 2020;12(6):1769.
7. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30:492-506.
8. Hassan D, Zahra T, Kanaan G, Khan MU, Mushtaq K, Nashwan AJ, Hamid PF. The impact of gut microbiome constitution to reduce cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(2):101459.
9. Liu Y, Zheng G, Jin X, Fan T, Chen Z, Sheng X. Influence of gut microbiota and trimethylamine N-oxide in patients with coronary heart disease. *Int Heart J.* 2022;63(4):683-691.
10. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845.
11. Hodzic A, Oudah M. Microbiome classification for heart disease detection," 2022 IEEE 22nd International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), Taichung, Taiwan, 2022;237-242.
12. Cao H, Zhu Y, Hu G, Zhang Q, Zheng L. Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? *Pharmacol Res.* 2023;187:106586.
13. Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition.* 2015;31(11-12):1317-1323.
14. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients.* 2021;13(6):2099.
15. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurologia (Engl Ed).* 2022;37(6):492-498.
16. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry.* 2021;43(3):293-305.
17. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(20):3769-3787.
18. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Physical activity and Alzheimer disease: A protective association. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(8):999-1020.
19. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1593-1603.
20. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome gut brain axis. *Gut Microbes.* 2019;10(5):555-558.
21. Mitchell CM, Davy BM, Hulver MW, Neilson AP, Bennett BJ, Davy KP. Does exercise alter gut microbial composition? A systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019;51(1):160-167.
22. Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol. Neurodegener.* 2014;9:36.
23. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
24. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2020;134:10462.

WHITE SPOT LESIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS

Beyaz Nokta Lezyonları: Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Merve HABERAL¹ 

¹ Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TURKEY

ABSTRACT

White spot lesions are early caries lesions with a milky white opaque appearance, clearly distinguishable from the surrounding intact enamel due to the difference in refractive index between the intact enamel and the demineralized area. Diagnosing these lesions and treating them early prevents the excessive loss of material in the dental tissue that will occur as the caries progresses. This review is mainly focusing on, the development, diagnosis and management of the white spot lesions.

Keywords: Dental caries, white spot lesion, demineralization, remineralization, resin infiltrant

ÖZ

Beyaz nokta lezyonları, sağlıklı mine ile demineralize alan arasındaki kırılma indeksi farkı sonucunda çevredeki sağlıklı mineden açıkça ayırt edilebilen, süt beyazı opak görünüme sahip başlangıç çürük lezyonlarıdır. Bu lezyonların tanısının konulup erken tedavi edilmesi, çürüğün ilerlemesiyle oluşacak diş dokusundaki aşırı madde kaybını engeller. Bu derlemede, beyaz nokta lezyonlarının oluşumu, tanı ve tedavi yöntemleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diş çürüğü, beyaz nokta lezyonu, demineralizasyon, remineralizasyon, rezin infiltrant



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TURKEY
Phone / Tel: +905366592335
Received / Geliş Tarihi: 29.12.2023

Dr. Merve HABERAL
Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TURKEY
E-mail / E-posta: mervehaberal@hotmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 01.02.2024

INTRODUCTION

In today's dentistry, it is a priority to diagnose dental caries in the early stages and reverse this process. For this purpose, preventive applications aim to prevent demineralization before it occurs, to remineralize demineralized areas before cavitation occurs, and to restore tooth-hard tissues to their former health (1). Early diagnosis and treatment of caries lesions allow the physician to perform easy-to-apply treatments in a shorter period of time, easy tolerance of the treatment by the patient, and economic and conservative applications (2).

White Spot Lesions

White spot lesions, which are limited to enamel, are the earliest stage of caries formation. White spot lesions, also called 'initial caries', 'early enamel caries', or 'smooth surface caries', occur as a result of demineralization that starts when the pH in the oral environment falls below the critical value of 5.5 and remains at this value for 30 minutes (3). The opaque white appearance is due to the loss of minerals in the subsurface enamel and the different reflection of light compared to intact enamel. However, these areas should be differentiated from hypocalcified areas. In the differential diagnosis of these lesions, visual and probe examinations after drying the lesion with air spray are important. When the surface is wet, white spot lesions look translucent, but after they are dried with air spray, they appear opaque white. Conversely, hypocalcified defects exhibit opaque white pigmentation on dry surfaces and are unaffected by environmental conditions. The surface of the earliest caries lesions is porous and softer, even though both lesions have a non-cavitated surface. Dental plaque formation is not seen on surfaces with hypocalcified defects, although it is typically apparent on surfaces with early caries lesions (4). White spot lesions are common in orthodontically treated patients, and these lesions may cause aesthetic problems even years after treatment (5). In the literature, the prevalence of white spot lesions varies between 23% and 95% when different evaluation methods are used (5-7).

The white spot lesion consists of 4 layers from the outside to the pulp: the superficial layer, the lesion body, the dark layer, and the translucent layer (2). The superficial layer is the outermost, hardest, and most difficult to dissolve the layer of enamel caries. It is more porous than intact enamel. The pores are wider than the pores in a normal enamel structure. This layer is permeable to ion diffusion. Thus, the migration of calcium and phosphate minerals belonging to the enamel structures dissolved in the lower layer to the surface and the migration of fluoride from the outside to the enamel surface make the superficial layer more resistant to acid attacks. The superficial layer becomes hypermineralized

by remineralization from the outer part and the accumulation of the structures destroyed by the deeper caries layers in this layer. The lesion body forms the largest part of the enamel caries below the superficial layer and can be observed on radiographs in advanced lesions. It contains 24% less mineral by volume than intact enamel. The area is highly porous. The pore volume, which is 5% near the superficial layer, increases to 25% towards the center of the body. The dark layer lies beneath the lesion body and appears dark under polarized light microscopy. The large pores in the caries body become micropores in the dark layer. These micropores are formed by the accumulation of material into large pores, that is, by remineralization. Longer remineralization treatment is required for white spot lesions with a large dark layer. The layers where remineralization is observed in white spot lesions are the dark layer and the superficial layer. The translucent layer distinguishes carious enamel structure from normal, intact enamel. Retzius lines and transverse lines of prisms are completely absent or very reduced. Both large pores and micropores were found in the structure of the translucent layer which is ten times more porous than normal enamel (8,9).

Today, dentists aim is to treat these lesions with non-invasive methods and to take precautions by identifying all risk factors and preventive treatments in order not to lose the aesthetics and functions of the teeth.

Methods Used in the Diagnosis of White Spot Lesions

1. Visual and Radiographic Evaluation

In the light of standardized examination, visual inspection, probing, and radiography have been used for diagnostic purposes for many years. By spreading caries-causing bacteria from the affected location to other areas or by stimulating the formation of occlusal caries in its early stages, probe inspection may result in iatrogenic damage (10). Today, probe examination is not preferred because it may damage non-cavitated surfaces. A blunt-tipped periodontal probe can be used to check the surface structure of the lesion. Quantitative grading of the severity, progression, or regression of lesions detected by visual examination is important for determining the correct treatment strategy (11). It is possible to minimize the examiner's interpretation and increase reproducibility by using detailed visual indices. The addition of conventional radiographs to the visual examination is helpful for making the diagnosis. However, occlusal lesions where the outermost enamel layer is intact and there is no macroscopic distortion are difficult to diagnose, and radiation is the most obvious disadvantage (12). Additionally, in order to interpret radiographs and differentiate between intact, demineralized and carious teeth, a software can be used. This software in the Logicon system (Logicon Caries Detector™; Carestream Dental, Atlanta, USA) analyzes

and correlates radiographs with clinical pictures and generates a graphical chart (13).

2. *Laser Fluorescence*

The laser fluorescence method is based on the measurement of the difference in fluorescence between intact and carious enamel surfaces after the application of light to dental tissue. One of the most widely used device is DIAGNOdent (KaVo Dental, Biberach, Germany) (11). Afterward, some features of DIAGNOdent were developed, and a DIAGNOdent Pen (KaVo Dental, Biberach, Germany) device working with the same mechanism was produced. Its lightweight, practical usage, and ability to rotate the tips around its axis are important advantages compared to DIAGNOdent (11,14).

3. *Quantitative Light-activated Fluorescence (QLF)*

It's a type of laser fluorescence that works by using light rather than a laser. Green fluorescence from hard tissues is stimulated by blue light that is applied to the teeth during QLF. Demineralized areas seem darker and have a reduction in this natural glow (15). This method gives successful results, especially on flat surfaces (16).

4. *Fluorescence Camera*

A fluorescence camera is an intraoral camera that records the reflected light as a digital image by applying a violet-colored light ($\lambda=405$ nm) to the tooth (16). VistaCam iX (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Germany) is a camera system launched in 2007. The head of the system, which is used for caries detection is called VistaProof (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Germany) (17).

5. *Electronic Caries Monitor (ECM)*

Due to the porosity of demineralized enamel, these areas are filled with saliva, and electrical conduction is increased. Intact enamel surfaces have a limited conductivity. These days, the electronic caries monitor (ECM; Lode Diagnostic, Groningen, The Netherlands) is the most significant tool employed for this aim. While ECM performs better on smooth surfaces, it is less effective on occlusal surfaces (18).

6. *Alternating Current Impedance Spectroscopy*

Another technique based on measuring electrical conductivity is the spectrophotometer with alternating current impedance (CarieScan Pro; CarieScan Ltd., Dundee, Scotland). This technique detects soft-surface and occlusal caries using a variety of electrical frequencies. This approach is more dependable than ECM since it is not impacted by dyes or discoloration (19).

7. *Canary System*

Canary is a laser system for the visualization of tooth structure and caries by using a combination of heat and light. The basis of both frequency domain laser-induced infrared photothermal radiometry and modulated luminescence technologies is the measurement of the

tooth's absorption of infrared laser light in proportion to the temperature change that results. Compared to visual methods, the thermal energy conversion of optical energy offers a more accurate evaluation of tissue density and lesion depth (20).

8. *Fiber Optic Transillumination (FOTI), Digital Fiber Optic Transillumination (DIFOTI)*

The early identification of caries is starting to benefit from the fast advancement of imaging technologies. Using light transmission, these techniques include digital fiber optic transillumination (DIFOTI; Electro-Optical Sciences, Irvington, NY, USA) and fiber optic transillumination (FOTI; Electro-Optical Sciences, Irvington, NY, USA). Small, superficial white lesions can be observed when fiber optic light is used; a strong light beam enters the tooth and experiences optical refraction (21). The DIFOTI technique can identify demineralization as early as two weeks, but it is unable to gauge the extent of the lesion (22). DIAGNOcam (KaVo Dental, Lake Zurich, IL, USA), in which the fiber optic transillumination system is combined with a camera, is a newly developed system that works on the principle of simple transillumination and uses stimulating light at a wavelength of 780 nm near infrared (23).

9. *Ultrasound*

When using ultrasonography, high-frequency sound waves that the probe applies are reflected back from the tissues and transformed into electrical pulses, which are then measured. Research has demonstrated that ultrasonography is an effective technique for treating deep dentin lesions, but its use in assessing remineralization is even greater (24,25). The sensitivity and specificity of the method were reported to be 88% and 86%, respectively, in a study comparing ultrasonography, histology, and ultrasound to detect white spot lesions in mandibular molars. The study concluded that ultrasound is a useful tool in the detection of these lesions (26).

10. *Optical Coherence Tomography (OCT)*

Optical coherence tomography (OCT) combines low-coherence interferometry with confocal microscopy to produce high-resolution pictures of around 10-20 μ m using infrared light. With OCT, precision is quite good. After being exposed to acid for 24 hours, it might exhibit early mineral alterations in vivo (27).

Classifications Used in the Diagnosis of White Spot Lesions

1. Nyvad System

The Nyvad system is a reliable method for the visual and tactile evaluation of caries lesions with and without cavitation. According to this system, the carious lesion is classified as active or inactive by evaluating only the clinical features of the surface (opacity, presence of cavitation) (Table 1) (28).

Table 1: Nyvad criteria for caries lesion

0	Sound
1	Active caries (intact surface)
2	Active caries (surface discontinuity)
3	Active caries (cavity)
4	Inactive caries (intact surface)
5	Inactive caries (surface discontinuity)
6	Inactive caries (cavity)

2. Universal Visual Scoring System (UniViSS)

This system was developed to overcome the deficiencies of previous systems and to meet new requirements. In this system, evaluation was made in three steps (29).

Step 1: Lesion detection and caries severity assessment:

Six scores are used to assess the severity of caries.

Score F is the first visual sign of a caries lesion.

Score E, established caries lesion;

Score M, microcavity and/or localized enamel breakdown;

Score D, dentin exposure;

Score L, large cavities;

Score P is recorded as pulp exposure.

Step 2: Assessment of coloration: Four scores are used.

Score 1, white;

Score 2, white-brown;

Score 3, dark brown;

Score 4 recorded as greyish translucent.

Step 3: Activity assessment:

Lesion activity is recorded as yes or no.

Assessment for occlusal pits and fissures:

Active;

- If detected several years after the eruption of the tooth,
- If there's a vinyl record,
- An enamel surface that appears dull and rough after air drying,
- Microcavities,
- White or white-brown coloration,
- Soft, wet, and colored dentin.

Inactive;

- A permanent image for years,
- No vinyl,
- Smooth and shiny appearance after drying with roasting,
- No pathological progression,
- Brown discoloration of the enamel,
- Sound, dry, and uncolored dentin.

3. The International Caries Detection Assessment System (ICDAS)

In 2002, the International Caries Diagnosis and Assessment System (ICDAS) was developed as a guide for caries diagnosis. In 2005, it was observed that the

current findings of the ICDAS criteria were insufficient for evaluating lesion activity, and ICDAS II was created by modifying them. The ICDAS system categorizes caries into 3 groups: coronal caries (pit-fissure, buccal-lingual, mesial-distal), restoration and sealant-related caries, and root caries. The ICDAS II criteria determined for the flat surfaces of the teeth explained the stages of caries from the first stages of demineralization until cavitation occurs in six stages, as seen in Table 2 (30).

Table 2: ICDAS II criteria (ICDAS= The International Caries Diagnosis and Assessment System)

ICDAS- II Criteria	
0	No change in enamel translucency after air drying for 5 seconds
1	Visual changes after prolonged air drying
2	Significant visual change in enamel
3	Disruption of the surface integrity of opaque or coloured enamel
4	Dark shadow reflected from dentin
5	Visually detectable cavitation reaching the dentin
6	Cavitation involving more than half of the dentin

Treatment of White Spot Lesions

There are two strategies in the treatment of white spot lesions. The first one is based on the protection and remineralization of the lesions. The second is interventional treatments such as tooth whitening, microabrasion, and resin infiltration.

1. Oral Hygiene

The main goal of contemporary dentistry is to stop the course of disease by noninvasively managing early caries lesions through remineralization. Maintaining excellent dental hygiene is crucial for shielding teeth against white spot lesions. Patients' education and motivation will be the main means of achieving this. As long as the surface of the initial enamel caries is intact, it is suggested as the most effective control method to ensure oral hygiene and mechanical removal of plaque with a toothbrush and dental floss (31). Although it has been shown that regular tooth brushing and flossing habits are effective methods for reducing the amount of plaque on the tooth surface and preventing caries formation, the use of fluoride and other chemoprophylactic agents, together with mechanical applications, is also of great importance for complete caries control (32).

2. Regulation of Diet

Dietary fermentable carbohydrates are metabolized anaerobically, and the organic acids produced demineralize enamel and dentin, creating a local risk factor for dental caries. Proteins such as cheese, milk, and unrefined cereals are known to contain polyphenols, organic phosphates, minerals, and chemical building

blocks of foodstuffs such as cocoa and tea show a bacteriostatic effect by inhibiting the metabolism of pathogenic microorganisms (33).

3. *Nano Hydroxyapatite*

Hydroxyapatite is one of the few materials that can support bone development and osseointegration without degradation or dissolution. In a study by Swarup and Rao, it was reported that hydroxyapatite dissolves under acidic conditions, calcium and phosphorus ions are released, and thus remineralization occurs (34).

4. *Casein Phosphopeptide - Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP)*

The CPP-ACP nanocomplex is incorporated into the dental plaque structure and inhibits demineralization by increasing plaque calcium and phosphate ion levels. CPP-ACP-containing products are used in caries prophylaxis, as a preventive treatment in individuals with high caries risk, and in the treatment of white enamel lesions in orthodontic patients (35).

5. *Tricalcium Phosphate*

Tricalcium phosphate is obtained by modifying sodium lauryl sulfate with calcium. Since the beta form of tricalcium phosphate is less soluble, the alpha form is often preferred. Alpha-calcium phosphate is thought to provide remineralization by increasing free calcium and phosphorus levels (36). In an *in vitro* study on remineralization of initial enamel lesions, tricalcium phosphate was reported to provide more effective remineralization than fluoride toothpastes (37).

6. *Bioactive Glass*

When the calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®; NovaMin Technology Inc., FL, USA), which is in the class of bioactive glasses that have been used in dentistry in recent years, comes into contact with saliva, sodium, calcium, and phosphorus ions that can be used for remineralization is released, and hydrocarbon apatite similar to hydroxyapatite is formed (36).

7. *Fluoride Applications*

The caries-preventive effect of fluoride is explained by three basic mechanisms that can be listed as preventing demineralization, increasing remineralization, and inhibiting bacterial enzymes (38). As a result of the replacement of fluoride with hydroxyl ions in hydroxyapatite crystals, fluoroapatite or fluorohydroxyapatite crystals are formed. With in the incorporation of fluoride into the tooth structure, the resistance of the tissue against acid attacks increases, and demineralization is prevented. The remineralization capacity of fluoride depends on the amount of bioavailable calcium and phosphate ions in saliva. Fluoride shows a high tendency to bind to calcium. Therefore, it attracts the calcium ions in the saliva to itself, by interacting with the crystals on the tooth surface and phosphate ions follow the calcium ions. The calcium and phosphate ions lost as a result of

demineralization are restored to the tooth structure, and remineralization is achieved (39).

8. *Microabrasion*

Microabrasion helps to improve the appearance of white spot lesions by removing material from the outer layer of the enamel, but the amount of material that needs to be removed for the improvement of the appearance is high. However, in the resin infiltration technique, only the hypermineralized surface layer is removed, and the low-viscosity resin can penetrate deep into the lesion (40). When the effect of resin infiltration and microabrasion on the aesthetic appearance of whitehead lesions was analyzed, resin infiltration seemed to be more effective than microabrasion for the aesthetic improvement of whitehead lesions after 12 months of follow-up (41).

9. *Tooth Whitening Treatment*

Whitening treatment is used to camouflage the undesirable aesthetic appearance of white spot lesions and developmental enamel opacities. This treatment has limited aesthetic effects and has side effects such as tooth sensitivity after treatment. The disadvantages of this procedure include such results like; a decrease in the microhardness of the enamel surface as in demineralized enamel surfaces, a decrease in abrasion resistance, a decrease in dentin microhardness, and a decrease in dentin bond strength if restoration is performed immediately or less than one week after whitening (42). It has been shown that the decrease in the microhardness of the enamel in bleached teeth can be restored by the post-treatment remineralization process (43). Whitening treatment is recommended for the removal of discoloration after orthodontic treatment (44). Demineralized areas formed during orthodontic treatment can appear as white spot lesions adjacent to the brackets and the free gingival margin. White spot lesions can often be concealed by whitening the intact enamel adjacent to the demineralized areas with whitening treatment performed under the supervision of a dentist.

10. *Laser Application*

When the laser is applied to the enamel surface, a microgap is formed that allows important ions to remain fixed instead of leaving the enamel during acid attacks to which the enamel is exposed, and the surface properties of the enamel are affected (45). Ca^{+2} , PO_4 , and F ions in saliva precipitate into these microgaps and increase the resistance of enamel against demineralization. In addition, they also increase mineral uptake from saliva (46). Topical fluoride laser usage has been demonstrated to have a synergistic impact, including enhanced fluoride absorption and reduced enamel disintegration rate (47). The hydroxyapatite in the tooth structure absorbs a significant amount of

energy from the Er,Cr:YSGG laser, preventing surface ablation. It only modifies the enamel's chemical composition (48). It has been demonstrated that low intensity Nd:YAG laser irradiation is beneficial in preventing occlusal caries in the pits and fractures of deciduous teeth (49). Given the difficulty of utilizing fluoride, CO₂ lasers are equally useful in the control of demineralization, with advantages such as rapid, convenient, and simple application, particularly in children (50). Further research is required to determine how long-lasting laser treatments are in preventing dental caries and how they affect white spot lesions by remineralizing them.

11. Ozone Application

Ozone's potent oxidizing activity and consistent microbiocidal impact make it a viable alternative therapy option. It destroys the acid-producing bacteria that cause caries and breaks down the cell membranes of bacteria, viruses, and fungus. Nevertheless, this course of therapy is limited to eliminating germs from the external surface of the enamel lesions and halting the demineralization process (51).

12. "Etch-Bleach-Seal" Technique

Another conservative treatment option for developmental enamel opacities is the "etch-bleach-seal" technique. In this technique, it is aimed at penetrating the fissure sealer into the enamel surface, similar to resin infiltrant, and improving the aesthetic appearance by changing the light refractive index of the enamel. In this technique, the enamel surface is first roughened with 37% orthophosphoric acid for 60 seconds, then 5% sodium hypochlorite is applied to the roughened enamel surface for 5-10 minutes to whiten it. The enamel surface is roughened again with 37% orthophosphoric acid for 60 seconds, and the treatment is completed by covering the porous surface with fissure sealant (52).

13. Restorative Procedures

Direct and indirect composite resin restorations and porcelain veneers can be used in the treatment of white spot lesions and developmental enamel opacities where minimally invasive treatments are not successful and material loss is observed. Composite restorations and porcelain veneers, which are the last option for an aesthetic appearance, cause the loss of some intact tooth structure and are more costly. However, in very severe cases, they provide the most aesthetically pleasing result (53).

14. Resin Infiltration Treatment

In the early period, it is possible to penetrate low-viscosity resins into the highly porous structure of the caries lesion, occlude this area, and stop the caries. In order to increase the penetration depth of the resin, it is necessary to use a resin with a high penetration coefficient as well as remove or perforate the superficial

layer with a low porous structure. In the studies, it has been found that materials with a higher penetration coefficient provide better penetration with longer application times, and it has been reported that the resin with these properties is TEGDMA (54,55). Resin infiltration treatment can be used in the white spot lesions that occur on flat surfaces after orthodontic treatment, large opaque band-shaped lesions on the tooth surface, molar-incisor hypomineralization, hypoplasia caused by trauma, mild and moderate fluorosis cases, and opaque band-shaped lesions observed due to fluorosis. The resin infiltration technique neither generates pulpal inflammation or tenderness after application, nor causes gingivitis or periodontitis, is easily tolerated by patients, does not require local anesthesia during the procedure, and since the refractive index of the resin (RI: 1.52) is similar to that of healthy enamel (RI: 1.62), it can mask white spot lesions by changing the light reflection characteristics of enamel (52).

Icon (DMG, Hamburg, Germany) is a product developed for the microinvasive treatment of initial carious lesions. It is sold on the market in two separate sets, one for approximal surfaces and one for flat surfaces. Each set contains acid (Icon-Etch), ethanol (Icon-Dry), resin infiltrant (Icon-Infiltrant), and special application tips. Chemically, Icon-Etch contains 15-20% hydrochloric acid, pyrogenic silicic acid, and a surface-active substrate. Icon-Dry contains 99-100% ethanol. Icon-Infiltrant contains a methacrylate-based resin matrix, initiators, and additives. The first stage of Icon application is the application of 15% HCl acid (Icon-Etch) to the surface of the initial enamel lesion for 2 minutes to remove the superficial layer of the lesion. In the second stage, 99% ethanol (Icon-Dry) is applied for 30 seconds to ensure that the lesion is sufficiently dehydrated. In the last stage, TEGDMA (Icon-Infiltrant), a resin with high penetration capacity, is applied for 3 minutes and then polymerized for 40 seconds with a light source with a wavelength of at least 450 nm. Hydrochloric acid (15% HCl) and orthophosphoric acid were used to remove the hypermineralized superficial layer, and it was found that the application of HCl acid for 120 seconds was superior to the application of 37% orthophosphoric acid gel to remove the superficial layer of enamel lesions (56). In contrast to microabrasion of enamel, this technique only abrades 30-40 µm. With this technique, the abrasion of intact and demineralized enamel is at the same rate because no pressure is applied. Studies have shown that resin infiltration reduces surface roughness, improves microhardness, and masks the color of demineralized lesions at the initial stage (57,58). It was found that enamel infiltrated with Icon showed a significant color change after staining compared to intact enamel in a

study by Araujo et al. on bovine teeth to evaluate the color stability of white spot lesions and the whitening effect of resin infiltration after staining on infiltrated and stained surfaces. Therefore, in order to extend the life of resin infiltration in cosmetically significant places, patients should refrain from consuming colored food and beverages. However, whitening treatment can be applied successfully if the infiltrant becomes discolored (59).

CONCLUSION

Early diagnosis and treatment of demineralization of the enamel surface is significantly important for the preservation of the natural structure of the tooth. Initial caries lesions can be controlled by educating and motivating the patient in terms of oral hygiene. Remineralizing agents such as topical fluoride applications, CPP-ACP, antiseptics, lasers, and ozone applications can be used for treatment. In cases where the white, opaque appearance of the lesions can not be treated aesthetically, there are a couple of applications that can be used for treatment such as, tooth whitening, microabrasion, or restorative. The resin infiltration technique is a very effective method to correct and maintain the appearance of white spot lesions in appropriate cases.

Conflict of Interest: The author has indicated no conflicts of interest regarding the content of this article.
Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: MH; Analysis/Interpretation: MH; Data Collection: MH; Writer: MH; Critical Review: MH; Approver: MH.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person. The author would like to thank Prof. Dr. Çiğdem ÇELİK for her contributions to this review.

REFERENCES

1. Longbottom C, Ekstrand K, Zero D, Kambara M. Novel preventive treatment options. *Monogr Oral Sci.* 2009;21:156-163.
2. Çelik EU, Katirci G. Treatment of incipient carious lesions. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2011;2011(1):48-56.
3. Gangrade A, Gade V, Patil S, Gade J, Chandhok D, Thakur D. *In vitro* evaluation of remineralization efficacy of different calcium-and fluoride-based delivery systems on artificially demineralized enamel surface. *J Conserv Dent.* 2016;19(4):328-331.
4. Ten Cate JM. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention. *Br Dent J.* 2013;214(4):161-167.
5. Julien KC, Buschang PH, Campbell PM. Prevalence of white spot lesion formation during orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2013;83(4):641-647.
6. Lovrov S, Hertrich K, Hirschfelder U. Enamel demineralization during fixed orthodontic treatment-incidence and correlation to various oral-hygiene parameters. *J Orofac Orthop.* 2007;68(5):553-563.
7. Khalaf K. Factors affecting the formation, severity and location of white spot lesions during orthodontic treatment with fixed appliances. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5(1):e4.
8. Mount GJ. Defining, classifying, and placing incipient caries lesions in perspective. *Dent Clin North Am.* 2005;49(4):701-723.
9. Guerrieri A, Gaucher C, Bonte E, Lasfargues J. Minimal intervention dentistry: Part 4. Detection and diagnosis of initial caries lesions. *Br Dent J.* 2012;213(11):551-557.
10. Ekstrand K, Qvist V, Thylstrup A. Light microscope study of the effect of probing in occlusal surfaces. *Caries Res.* 1987;21(4):368-374.
11. Korkut B, Tağtekin DA, Yanikoğlu F. Early diagnosis of dental caries and new diagnostic methods: QLF, diognodent, electrical conductance and ultrasonic system. *EÜ Diş Hek Fak Derg.* 2011;32(2):55-67.
12. Yang J, Dutra V. Utility of radiology, laser fluorescence, and transillumination. *Dent Clin North Am.* 2005;49(4):739-752.
13. Tracy KD, Dykstra BA, Gakenheimer DC, et al. Utility and effectiveness of computer-aided diagnosis of dental caries. *Gen Dent.* 2011;59(2):136-144.
14. Kühnisch J, Bücher K, Henschel V, Hickel R. Reproducibility of DI AGNOdent 2095 and DİAGNOdent Pen measurements: Results from an in vitro study on occlusal sites. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(3):206-211.
15. Amaechi BT, Higham SM. Quantitative light-induced fluorescence: a potential tool for general dental assessment. *J Biomed Opt.* 2002;7(1):7-13.
16. Jablonski-Momeni A, Liebegall F, Stoll R, Heinzl-Gutenbrunner M, Pieper K. Performance of a new fluorescence camera for detection of occlusal caries *in vitro*. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):101-109.
17. Rodrigues J, Hug Í, Diniz M, Lussi A. Performance of fluorescence methods, radiographic examination and ICDAS II on occlusal surfaces in vitro. *Caries Res.* 2008;42(4):297-304.
18. Lussi A, Imwinkelried S, Pitts N, Longbottom C, Reich E. Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries *in vitro*. *Caries Res.* 1999;33(4):261-266.
19. Pitts N, Losb P, Biesakb P, et al. Ac-Impedance Spectroscopy technique for monitoring dental caries in human teeth. *Caries Res.* 2007;41(4):321-322.
20. Amaechi BT. Emerging technologies for diagnosis of dental caries: The road so far. *J Appl Phys.* 2009;105(10):102047.
21. Rochlen GK, Wolff MS. Technological advances in caries diagnosis. *Dent Clin North Am.* 2011;55(3):441-452.
22. Young DA, Featherstone JD. Digital imaging fiber-optic trans-illumination, F-speed radiographic film and depth of approximal lesions. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(12):1682-1687.
23. Tassery H, Levallois B, Terrer E, Manton D, Otsuki M, Koubi S, et al. Use of new minimum intervention dentistry technologies in caries management. *Aust Dent J.* 2013;58:40-59.
24. Ziv V, Gazit D, Beris D, Feuerstein O, Aharonov L, Bab I. Correlative ultrasonic histologic and roentgenographic assessment of approximal caries. *Caries Res.* 1998;32:294.
25. Gazit D, Ziv V, Bab Í, Findler M, Barak S, Torpaz E, et al. *In vitro* in vivo assessment of approximal caries using ultrasonic waves. *J Dent Res.* 1998;77:766.
26. Yanikoglu FC, Ozturk F, Hayran O, Analoui M, Stookey G. Detection of natural white spot caries lesions by an ultrasonic system. *Caries Res.* 2000;34(3):225-232.
27. Simon JC, Kang H, Staninec M, et al. Near-IR and CP-OCT imaging of suspected occlusal caries lesions. *Lasers Surg Med.* 2017;49(3):215-224.

28. Braga MM, Saveriano de Benedetto M, Imparato JCP, Mendes FM. New methodology to assess activity status of occlusal caries in primary teeth using laser fluorescence device. *J Biomed Opt.* 2010;15(4):047005.
29. Kühnisch J, Bücher K, Henschel V, et al. Diagnostic performance of the universal visual scoring system (UniViSS) on occlusal surfaces. *Clin Oral Invest.* 2011;15(2):215-223.
30. Young DA, Nový BB, Zeller GG, et al. The American Dental Association caries classification system for clinical practice: A report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(2):79-86.
31. Swift EJ, CM Sturdevant, Roberson T, Heymann HO. *Sturdevant's Art and Science Of Operative Dentistry.* 5th ed. Edinburgh. Elsevier Health Sciences, 2006.
32. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust Dent J.* 2000;45(4):235-245.
33. Peker K, Bermek G. The importance of fermentable carbohydrates in the aetiology and prevention of dental caries. *J İstanb Univ Fac Dent.* 2008;42(3-4):1-9.
34. Swarup JS, Rao AJ. Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(4):433-436.
35. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: A systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(7):915-924.
36. Golpayegani MV, Sohrabi A, Biria M, Ansari GJJod. Remineralization effect of topical NovaMin versus sodium fluoride (1.1%) on caries-like lesions in permanent teeth. *J Dent (Tehran).* 2012;9(1):68-75.
37. Patil N, Choudhari S, Kulkarni S, Joshi SR. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An *in vitro* study. *J Conserv Dent.* 2013;16(2):116-120.
38. Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: Role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27(1):31-40.
39. Featherstone JDB. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(7):887-899.
40. Pliska BT, Warner GA, Tantbiroj D, Larson BE. Treatment of white spot lesions with ACP paste and microabrasion. *Angle Orthod.* 2012;82(5):765-769.
41. Gu X, Yang L, Yang D, Gao Y, Duan X, Zhu X, et al. Esthetic improvements of postorthodontic white-spot lesions treated with resin infiltration and microabrasion: A split-mouth, randomized clinical trial. *Angle Orthod.* 2019;89(3):372-377.
42. Sunil CR, Sujana V, Choudary TM, Nagesh B. *In vitro* action of various carbamide peroxide gel bleaching agents on the micro hardness of human enamel. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(2):193-196.
43. Attin T, Kielbassa AM, Schwanenberg M, Hellwig E. Effect of fluoride treatment on remineralization of bleached enamel. *J Oral Rehabil.* 1997;24(4):282-286.
44. Donly KJ. The adolescent patient: Special whitening challenges. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995). *Compend Contin Educ Dent.* 2003;24(4a):390-396.
45. Elaut J, Wehrbein H. The effects of argon laser curing of a resin adhesive on bracket retention and enamel decalcification: A prospective clinical trial. *Eur J Orthod.* 2004;26(5):553-560.
46. Anderson AM, Kao E, Gladwin M, Benli O, Ngan P. The effects of argon laser irradiation on enamel decalcification: An *in vivo* study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;122(3):251-259.
47. Fekrazad R, Ebrahimpour L. Evaluation of acquired acid resistance of enamel surrounding orthodontic brackets irradiated by laser and fluoride application. *Lasers Med Sci.* 2014;29(6):1793-1798.
48. Freitas PM, Soares-Geraldo D, Biella-Silva AC, Silva AV, Silveira BL, Eduardo CP. Intrapulpal temperature variation during Er, Cr: YSGG enamel irradiation on caries prevention. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(2):95-99.
49. Raucci-Neto W, de Castro-Raucci LMS, Lepri CP, Faraoni-Romano JJ, da Silva JMG, Palma-Dibb RG. Nd: YAG laser in occlusal caries prevention of primary teeth: A randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2015;30(2):761-768.
50. Valério R, Rocha C, Galo R, Borsatto M, Saraiva MCP, Corona SAM. CO2 laser and topical fluoride therapy in the control of caries lesions on demineralized primary enamel. *Sci World J.* 2015;2015:547569.
51. Yazicioğlu O, Ulukapi H. The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An *in vivo* study. *Int Dent J.* 2014;64(1):1-11.
52. Wallace A, Deery C. Management of opacities in children and adolescents. *Dent Update.* 2015;42(10):951-958.
53. Jo S-Y, Chong H-J, Lee E-H, et al. Effects of various toothpastes on remineralization of white spot lesions. *Korean J Orthod.* 2014;44(3):113-118.
54. Paris S, Meyer-Lueckel H, Cölfen H, Kielbassa A. Penetration coefficients of commercially available and experimental composites intended to infiltrate enamel carious lesions. *Dent Mater.* 2007;23(6):742-748.
55. Meyer-Lueckel H, Paris S. Progression of artificial enamel caries lesions after infiltration with experimental light curing resins. *Caries Res.* 2008;42(2):117-124.
56. Paris S, Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Resin infiltration of natural caries lesions. *J Dent Res.* 2007;86(7):662-666.
57. Liu G, Yang L, Gao L, et al. Durability of infiltrated resin application on white spot lesions after different challenges: An *ex vivo* study. *J Prosthet Dent.* 2024;131(3):500-507
58. Al-Mamoori RMH, Al Haidar AHM. Effect of resin infiltration and microabrasion on the microhardness of the artificial white spot lesions (An *in vitro* study). *J Bagh Coll Dent.* 2022;34(1):44-50.
59. Araújo G, Naufel F, Alonso R, Lima D, Puppim-Rontani RM. Influence of staining solution and bleaching on color stability of resin used for caries infiltration. *Oper Dent.* 2015;40(6):250-256.

MENINGOTHELIOID NODULES COEXISTING WITH PULMONARY HYDATID CYST: A RARE CASE REPORT

Pulmoner Hidatid Kist ile Birlikte Bulunan Meningotelioid Nodüller: Nadir Bir Vaka Sunumu

Sevdenur ÖZDÜZGÜN POLAT¹  Buse BAYAZIT GÖZÜKÜÇÜK¹  Emre YILMAZ² 
Yetkin AĞAÇKIRAN¹ 

¹ Department of Pathology, Bilkent City Hospital, ANKARA, TURKEY

² Department of Thoracic Surgery, Bilkent City Hospital, ANKARA, TURKEY

ABSTRACT

Meningothelioid nodules are rare and usually benign pulmonary nodules. We present this case report because it represents the first reported case of an association between meningothelioid nodules and a pulmonary hydatid cyst.

A 48-year-old Turkish female patient presented with a cough and hemoptysis lasting for a week. Chest computed tomography images revealed a well-circumscribed, unilocular cystic lesion in the left lower lobe of the lung, displaying the typical “double-wall sign” of a hydatid cyst. It was decided that the patient would undergo thoracoscopic wedge resection of the hydatid cyst in the left lower lobe. Microscopic examination revealed multiple perivenular nodules composed of epithelioid cells with round to oval nuclei, a moderate amount of eosinophilic cytoplasm, and finely granular chromatin in hematoxylin-eosin sections. Whorling of tumor cells was observed focally in most areas. Some cells exhibited pseudonuclear inclusions. The surrounding lung parenchyma contained hydatid cysts. Based on these histopathological and immunohistochemistry findings, a diagnosis of a meningothelioid nodule and a hydatid cyst was made.

We encountered a rare case of coexisting meningothelioid nodules and a pulmonary hydatid cyst. Careful pathological, clinical, and radiological examination are required for the definitive diagnosis of meningothelioid nodules, and they can provide an excellent prognosis with surgery.

Keywords: Meningothelioid nodule, pulmonary chemodectoma, pulmonary hydatid cyst

ÖZ

Meningotelioid nodüller nadir görülen ve genellikle benign pulmoner nodüllerdir. Bu olgu sunumunu, meningotelioid nodüller ile pulmoner hidatid kist ilişkisini rapor eden ilk olgu olması nedeniyle sunduk.

48 yaşında Türk kadın hasta, bir haftadır süren öksürük ve hemoptizi şikayetiyle başvurdu. Toraks bilgisayarlı tomografi görüntülerinde akciğerin sol alt lobunda hidatid kist için tipik “çift kontür bulgusu” gösteren iyi sınırlı, uniloküler kistik lezyon görüldü. Hastaya sol alt lobdaki hidatid kist nedeniyle torakoskopik wedge rezeksiyon yapılmasına karar verildi. Mikroskopik değerlendirmede hematoksil-eozin kesitlerinde yuvarlak-oval nükleuslu, orta genişlikte eozinofilik sitoplazmalı ve açık granüler kromatinli epitelioid hücrelerden oluşan çok sayıda perivenüler nodül görüldü. Çoğu bölgede fokal olarak girdaplanmış tümör hücreleri mevcuttu. Hücrelerin bazılarında psödonükleer inklüzyonlar izlendi. Çevredeki akciğer parankiminde hidatid kist görüldü. Bu histopatolojik ve immünohistokimyal bulgulara dayanarak meningotelioid nodül ve hidatid kist tanısı konuldu.

Meningotelioid nodüller ve pulmoner hidatid kistin bir arada bulunduğu nadir bir olguyla karşılaştık. Meningotelioid nodüllerin kesin tanısı için dikkatli bir patolojik, klinik ve radyolojik inceleme gereklidir ve cerrahi ile mükemmel bir prognoz sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Meningotelioid nodül, pulmoner kemodektoma, pulmoner hidatid kist



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Pathology, Bilkent City Hospital, ANKARA, TURKEY
Phone / Tel: +905349748096
Received / Geliş Tarihi: 15.01.2024

Dr. Sevdenur ÖZDÜZGÜN POLAT
Department of Pathology, Bilkent City Hospital, ANKARA, TURKEY
E-mail / E-posta: s.ozduzgun@hotmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 22.03.2024

INTRODUCTION

Meningothelioid nodules are rare pulmonary nodules that are usually benign and silent, often discovered incidentally at autopsy or in surgical specimens (1). They may mimic adenocarcinoma in situ, tumorlet, carcinoid tumor, and paraganglioma. The etiology of meningothelioid nodules remains unclear. This case report highlights the first documented instance of an association between meningothelioid nodules and pulmonary hydatid cysts. The potential link between these conditions is not well-understood, prompting further investigation. We present this case to bring attention to this unique association and to underscore the need for awareness and further research into the relationship between meningothelioid nodules and pulmonary hydatid cysts.

CASE REPORT

A 48-year-old Turkish female patient with a history of heavy smoking visited our hospital complaining of cough and hemoptysis lasting for a week. Although the patient had hypertension, she denied any other symptoms. Physical examination and laboratory test results, including tumor markers, were normal. The patient exhibited no respiratory failure during the pulmonary function testing. Chest computed tomography images revealed a well-circumscribed, unilocular cystic lesion in the left lower lobe of the lung, displaying the typical “double-wall sign” indicative of a hydatid cyst. It was decided that the patient would undergo thoracoscopic wedge resection of the hydatid cyst in the left lower lobe. The resected material measured 6x5x3 cm, with the cut surface revealing well-circumscribed spherical cysts of 30 mm in diameter or larger. The cyst had a fibrous border and contained several daughter cysts. Additionally, several millimetric white nodules were randomly distributed throughout the lung parenchyma. The surgical specimens were fixed in 10% neutral formaldehyde and embedded in paraffin. Subsequent staining with hematoxylin-eosin and examination under an optical microscope revealed multiple perivascular nodules composed of epithelioid cells with round to oval nuclei, a moderate amount of eosinophilic cytoplasm, and finely granular chromatin. Whorling of tumor cells was seen focally in most areas (Figure 1A). Some cells displayed pseudonuclear inclusions, but there was no evidence of necrosis or mitotic figures. The surrounding lung parenchyma showed cysts with inner (protoscolices), middle (germinal membrane) and outer (acellular laminated membrane) layers, with no evidence of interstitial fibrosis or dysplastic changes in the bronchial or alveolar epithelium. Immunohistochemical profiling indicated that the nodules were positive for epithelial membrane antigen, progesterone receptor, and vimentin,

and negative for cytokeratin AE1 /AE3, synaptophysin, chromogranin, CD56, and S100 protein (Figure 1B,C,D). Based on these histopathological and immunohistochemical findings, a diagnosis of meningothelioid nodule and hydatid cyst was made. The patient has remained free from recurrence one year after surgery.

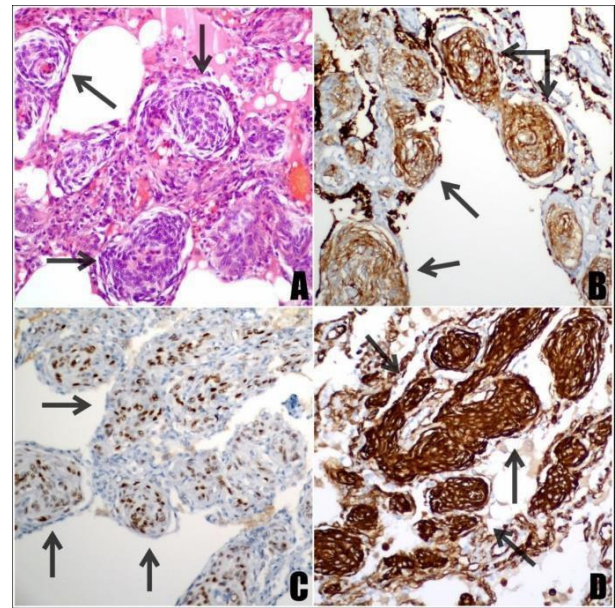


Figure 1: (A) Histopathologic examination findings. Photomicrograph obtained by thoracoscopic wedge resection shows epithelioid cells arranged in a whorled pattern (arrows) (H&E staining). Immunohistochemical staining for (B) epithelial membrane antigen (EMA), (C) progesterone receptors (PR), and (D) vimentin shows positive staining of meningothelial cells (arrows). (Original magnification, X200.)

DISCUSSION

Korn et al. described these nodules as tumors resembling chemodectomas, due to their characteristic microstructure, cytological features, and presence adjacent to vessels (2). Later, immunohistochemical staining of these cells, showing positivity for epithelial membrane antigen, progesterone receptor, and vimentin, supported the notion of meningeal derivative rather than the neuroendocrine origin (3). More recently, Lonescu et al. found that meningothelioid nodules and intracranial meningiomas were unrelated (4). Further investigations by Niho et al. and Lonescu et al. suggested that meningothelioid nodules were reactive rather than neoplastic lesions (4,5). Currently, the significance or origin of meningothelioid nodules remains unknown. This case represented the first reported instance of coexisting meningothelioid nodules and pulmonary hydatid cyst, leaving it unclear whether there is a relationship between meningothelioid nodules and pulmonary hydatid cysts. Most patients are asymptomatic, with the reported incidence of these nodules is 7-13.8% at surgical resection (3,6).

Meningothelioid nodules are observed more often in females, affecting patients aged 22 to 84 years (mean age 62) (3). The underlying pathogenesis is unclear, and they are more frequently noted in patients with underlying chronic lung disease (3). Asakawa et al. found that among patients with meningothelioid nodules, 64% had adenocarcinoma, 7% had squamous cell carcinoma, 7% had atypical adenomatous hyperplasia, and 21% had metastatic lung tumors from colorectal cancer (7). Additionally, meningothelioid nodules were found more frequently in patients with malignant lung tumors (7.3%) than in those with benign tumors, according to Mizutani et al. (6). The lesions are most often solitary or few, with diffuse bilateral nodules being extremely rare (1). Meningothelioid nodules tend to be located in the peripheral zone and even on the interlobar pleura (8). They can occur in all pulmonary lobes, with a similar incidence frequency between lobes (6). Usually benign, surgery can provide an excellent prognosis for meningothelioid nodules. Microscopic examination and differential diagnosis considerations include tumorlet, carcinoid tumor, meningioma, and paraganglioma. Tumorlet and carcinoid tumors exhibit higher nuclear-cytoplasmic ratios, a more stippled chromatin pattern, and more elongated shapes. Immunohistochemically, tumorlets and carcinoid tumor show weak cytoplasmic reactivity for cytokeratin and are also immunoreactive with chromogranin, synaptophysin, and CD56. Lesions smaller than 5 mm are termed tumorlets, while those larger than 5 mm are termed carcinoid tumors. These histopathological and immunohistochemical features distinguish tumorlets and carcinoid tumor from meningothelioid nodules. Pulmonary meningiomas are clonal neoplastic lesions, usually presenting as lung masses rather than minute nodules. Unlike paraganglioma, sustentacular cells are absent in the meningothelioid nodule, and there is no expression for S100 protein.

In conclusion, we encountered a rare case of coexisting meningothelioid nodules and pulmonary hydatid cysts. Neuroendocrine tumors should be excluded before diagnosing a meningothelioid nodule, as misdiagnosis can lead to irreversible results due to differences in treatment strategies. Careful pathological, clinical, and radiological examination is required for a definitive diagnosis of meningothelioid nodules, which can provide an excellent prognosis with surgery.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no conflict of interest.

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: SOP, YA,EY; Analysis/Interpretation: SOP, YA, EY, BBG; Data Collection: SOP, YA, EY; Writer: SOP, YA, BBG; Critical Review: SOP, YA, BBG; Approver: SOP, YA.

Support and Acknowledgment: No financial support was received from any source for this work.

Informed Volunteer/Consent Form: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

REFERENCES

1. Suster S, Moran CA. Diffuse pulmonary meningotheliomatosis. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(4):624-631.
2. Korn D, Bensch K, Liebow AA, Castleman B. Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas. *Am J Pathol.* 1960;37(6):641-672.
3. Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pulmonary meningothelial-like nodules: New insights into a common but poorly understood entity. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):487-495.
4. Ionescu DN, Sastomi E, Aldeeb D, et al. Pulmonary meningothelial-like nodules. A genotypic comparison with meningiomas. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(2):207-214.
5. Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, Mukai K. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningothelial-like nodules. *Hum Pathol.* 1999;30(4):425-429.
6. Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, Asamura H, Matsuno Y. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: Clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum Pathol.* 2009;40(5):678-682.
7. Asakawa A, Horio H, Hishima T, Yamamichi T, Okui M, Harada M. Clinicopathologic features of minute pulmonary meningothelial-like nodules. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(7-8):509-512.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO classification of tumours series. 5th ed. 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.