

YIL/YEAR

CİLT/VOLUME

SAYI/ISSUE

2024

26

2

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
Sevda DÜRÜST BARIŞ, Dilek HANÇERLİOĞULLARI, Betül Sena ŞAHBAZ , Ali ERDEMİR LİSANS ÖĞRENCİLERİ TARAFINDAN YAPILAN KÖK KANAL TEDAVİLERİNİN KALİTESİNİN RADYOGRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Radiographic Evaluation of Quality of Root Canal Treatments by Undergraduate Students</i>	120-128
Hatice Nur ŞEFLEK, Elif GÜLBAHÇE MUTLU, Gökhan CÜCE, Sabiha Serpil KALKAN THE EFFECT OF COENZYME Q10 ADMINISTRATION ON THE EXPRESSION OF <i>Gdnf, Plzf,</i> <i>Sox3, Thy1</i> GENES IN RATS WITH HYPOTHYROIDISM <i>Hipotiroidili Sıçanlarda Koenzim Q10 Uygulamasının Gdnf, Plzf, Sox3, Thy1 Genlerinin İfadesi</i> <i>Üzerine Etkisi</i>	129-135
Derya YILDIRIM, Ayça TAMER, Mahi Nur CERİT, Hamit KÜÇÜK, Halit Nahit ŞENDUR HEPATOSTEATOZ DEĞERLENDİRMEDE ETKİN BİR ÖLÇEĞİN PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA KULLANIMI: DOKU ATENUASYON GÖRÜNTÜLEME <i>The Use of an Effective Scale in the Evaluation of Hepatosteatosis in Psoriatic Arthritis: Tissue</i> <i>Attenuation Imaging</i>	136-141
Ela CÖMERT, Elif ÇETİNKAYA, Buğra ŞİMŞEK, Ziya ŞENCAN, Nuray BAYAR MULUK, Bülent BAKAR THE USE OF NERVE MONITORIZATION IN PAROTID, SUBMANDIBULAR GLAND AND FACIAL SURGERY AND ITS EFFECT ON PROGNOSIS <i>Parotis, Submandibuler Bez ve Yüz Bölgesi Cerrahisinde Sinir Monitörizasyonu Kullanımı ve Prognoza</i> <i>Etkisi</i>	142-148
Tuğba ARSLAN, Serdar ARSLAN, Ahmet Sinan SARI, Fatih DOĞAR, İbrahim Deniz CANBEYLİ CAN YOU TELL ME ABOUT SCOLIOSIS? COMPARISON OF QUALITY, RELIABILITY, AND CONSERVATIVE TREATMENT CONTENTS OF TURKISH WEBSITES AND YOUTUBE VIDEOS ON ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS <i>Bana Skolyozu Anlatır mısın? Adölesan İdiopatik Skolyoz Konulu Türkçe İnternet Sayfaları ve Youtube</i> <i>Videolarının Kalite, Güvenilirlik ve Konservatif Tedavi İçeriklerinin Karşılaştırılması</i>	149-155
Osman Fırat ÇALIŞKAN, Ufuk Utku GÜLLÜ, Şeyma DEMİRAY GÜLLÜ GÖĞÜS AĞRISI ŞİKÂYETİ İLE ÇOCUK KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Assessment of Patients Admitted to Pediatric Cardiology Department with The Complaint of Chest Pain</i>	156-160
Mehmet Fatih ŞENTÜRK, Emine Şebnem KURSUN ÇAKMAK, Seval BAYRAK, Beste İNCEOĞLU, Handan ANKARALI COMPARATIVE EVALUATION OF ARTICULAR EMINENCE INCLINATION AND MANDIBULAR CONDYLE FRACTAL DIMENSIONS OF DIFFERENT TYPES OF EDENTULISM <i>Farklı Dişsizlik Türlerindeki Mandibuler Kondil Fraktal Boyutları ve Artiküler Eminens Eğimlerinin</i> <i>Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi</i>	161-168
Maşide ARI, Eren USUL, Emrah ARI, Ayşenur ÖZKAYA İBİŞ, Uğur KAHVECİ, Fatma YILDIRIM SERUM İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARININ TEDAVİSİNDE YOL GÖSTERİCİ MİDİR? <i>Does the Serum Immuno-Inflammation Index, Guide the Treatment of Medium and High Risk</i> <i>Pulmonary Thromboembolism Patients?</i>	169-174

Demet GÜR VURAL, Gülşah KARACAN TEMUR, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Kemal BİLGİN, Asuman BİRİNCİ ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE 2016-2021 YILLARI ARASINDA SAPTANAN BAĞIRSAK PARAZİTLERİNİN DAĞILIMI <i>Distribution of Intestinal Parasites Detected in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between 2016-2021</i>	175-179
Duygu KABA, Semra ÇELİK, Hande ÇELİK, Gözdenur BOZKURT, Ece Naz BAŞARIR, Rahime Duygu TEMELTÜRK TRANSITION TO THE SPECIAL NEEDS REPORT FOR CHILDREN (SNRC): AN ANALYSIS OF REFERRALS TO CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY OVER THE LAST THREE YEARS <i>Çocuklar için Özel Gereksinim Raporuna (ÇÖZGER) Geçiş: Son Üç Yılda Çocuk ve Ergen Psikiyatrisine Başvuruların Analizi</i>	180-186
Fatma KARTAL, Bülent Nuri KALAYCI, Burak METE, Tarık SALCAN, Kerim UĞUR THE RELATIONSHIP BETWEEN PSYCHOLOGICAL PAIN, RUMINATION AND SUICIDE AND ACNE SEVERITY IN ACNE VULGARIS PATIENTS <i>Akne Vulgaris Tanılı Hastalarda Psikolojik Acı, Ruminasyon ve İntihar ile Akne Şiddeti Arasındaki İlişkisi</i>	187-193
Şule BÜYÜK YAYTOKGİL, Emine VEZİR EVALUATION OF FOOD SENSITIVITY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS <i>Atopik Dermatitli Çocuk Hastalarda Besin Duyarlılığının Değerlendirilmesi</i>	194-200
Ahu ÇIRLAK, Şenay TOPUZ, Tuğçe Nur BATTAL ANNELEİN EMZİRME TUTUMU VE İLK 6 AY SADECE ANNE SÜTÜ VERME DURUMU <i>Mothers' Breastfeeding Attitudes and Exclusive Breastfeeding in the First 6 Months</i>	201-206
Tülay MORTAŞ, Dilek AZKUR EOZİNOFİLİ SAPTANAN ÇOCUK VAKALARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Evaluation of Etiological Factors in Pediatric Cases with Eosinophilia</i>	207-213
Nurettin ŞAHİN, Selin KAPAN, İlhan GÖK, Süleyman BÜYÜKAŞIK, Halil ALIŞ ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU TESPİTİNDE SADECE MAVİ BOYA KULLANIMI İLE MAVİ BOYA VE RADYOKOLLOİD BİRLİKTE KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI <i>Comparison of the Use of Blue Dye Only and the Use of Blue Dye and Raiocolloid Together in Sentinel Lymph Node Detection in Early Stage Breast Cancer</i>	214-222
Esra ÇIVGIN, Muhammed Said BEŞLER EVALUATION OF THE EFFECT OF THE ANCONOUS EPITROCHLEARIS MUSCLE ON THE ULNAR NERVE IN HEALTHY SUBJECTS WITH ELBOW MAGNETIC RESONANCE IMAGING <i>Sağlıklı Bireylerde Anconeus Epitrochlearis Kasının Ulnar Sinire Etkisinin Dirsek Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi</i>	223-226
Yasemin KIRAÇ, Murat YILMAZ INSULIN RESISTANCE, SERUM ADIPONECTIN AND ADIPONECTIN GENE POLYMORPHISM IN FIRST-DEGREE RELATIVES OF INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS <i>Tip2 Diyabet Mellituslu Hastalarının Birinci Derece Akrabalarında İnsülin Direnci, Serum Adiponektin ve Adiponektin Gen Polimorfizmi</i>	227-233

DERLEME**Sf. No**

İsmail UÇAR, Erdal AKDENİZ TÜRKİYE'DE HEMŞİRELİK ALANINDA SAĞLIK OKURYAZARLIĞI KONUSUNDA ADÖLESANLAR İLE YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLERİN İNCELENMESİ	234-244
--	---------

Hazal CEYLAN, Erkan YURTCU

245-251

İMİDAZOPİRİDİN TÜREVLERİNİN KANSER HÜCRE SİNYALİNDEKİ ETKİLERİ

Effects of Imidazopyridine Derivatives on Cancer Cell Signaling

OLGU SUNUMLARI

Sf. No

Buğu Usanma KOBAN, Orkun KOBAN

252-255

A RARE ENCOUNTER IN PRIMARY CARE: INTERNAL CAROTID ARTERY AGENESIS-CASE REPORT

Birinci Basamakta Nadir Görülen bir Olgu: İnternal Karotis Agenezisi Olgu Sunumu

THE EFFECT OF COENZYME Q10 ADMINISTRATION ON THE EXPRESSION OF *Gdnf*, *Plzf*, *Sox3*, *Thy1* GENES IN RATS WITH HYPOTHYROIDISM

Hipotiroidili Sıçanlarda Koenzim Q10 Uygulamasının Gdnf, Plzf, Sox3, Thy1 Genlerinin İfadesi Üzerine Etkisi

Hatice Nur ŞEFLEK¹ Elif GÜLBAHÇE MUTLU² Gökhan CÜCE³
Sabiha Serpil KALKAN³

¹ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, KTO Karatay University, KONYA, TÜRKİYE

² Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, KTO Karatay University, KONYA, TÜRKİYE

³ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, KONYA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Hypothyroidism is a problem of deficient production of thyroid hormones. These hormones regulate metabolism. Therefore, the current health status of the person is adversely affected due to thyroid hormone deficiency. Coenzyme Q10 (CoQ10) is a vitamin-like substance with strong antioxidant properties. The aim of this scientific study is to investigate the effects of CoQ10 on hypothyroidism at sera level with important biomarkers glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), promyelocytic leukaemia zinc finger protein (PLZF), high mobility group box transcription factor 3 (SOX3) and thymocyte differentiation antigen 1 (THY1).

Material and Methods: Four experimental animal groups were formed: Control group (n:7); hypothyroidism group (n:7); CoQ10 group (n:7); hypothyroidism + CoQ10 group (n:7). On the thirty-first day, sera of the animals were collected and *Gdnf*, *Plzf*, *Sox3*, *Thy1* expression levels were analyzed in the blood.

Results: Significant results occurred in all four biomarkers. As a final result, both hypothyroid pathology was associated with all biomarkers, and CoQ10 positively affected hypothyroidism.

Conclusion: The effect of coenzyme Q10 on gene expression levels of *Plzf*, *Gdnf*, *Thy1*, *Sox3* at sera level in rats with experimental hypothyroidism was shown by molecular analyses. Coenzyme Q10 regulates sera gene expression levels during treatment.

Keywords: Gene expression, hypothyroidism, coenzymes, metabolism.

ÖZ

Amaç: Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksik üretilmesi sorunudur. Bu hormonlar metabolizmayı düzenler. Dolayısıyla tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak kişinin mevcut sağlık durumu olumsuz etkilenir. Koenzim Q10 (CoQ10) güçlü antioksidan özelliklere sahip vitamin benzeri bir maddedir. Planlanmış olduğumuz bu bilimsel çalışma, CoQ10'un hipotiroidizm üzerine etkilerini, önemli biyobelirteçler olan glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), promyelositik lösemi çinko parmağı (PLZF), high mobility group box transcription factor 3 (SOX3) ve timosit farklılaşma antijeni 1 (THY1) ile serum düzeyinde araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Dört deney hayvanı grubu oluşturuldu: Kontrol grubu (n:7); hipotiroidi grubu (n:7); CoQ10 grubu (n:7); hipotiroidi + CoQ10 grubu (n:7). Otuz birinci günde hayvanların serumları alındı ve kanda *Gdnf*, *Plzf*, *Sox3*, *Thy1* ekspresyon düzeyleri analiz edildi.

Bulgular: Dört biyobelirteçte de anlamlı sonuçlar elde edildi. Nihai sonuç olarak, hem hipotiroid patolojisi tüm bu biyobelirteçlerle ilişkilendirildi hem de CoQ10'un hipotiroidizmi olumlu yönde etkilemiştir.

Sonuç: Deneysel hipotiroidizimli sıçanlarda koenzim Q10'un serum düzeyinde *Plzf*, *Gdnf*, *Thy1*, *Sox3*'ün gen ifade düzeyinde etkisi moleküler analizlerle gösterilmiştir. Koenzim Q10, tedavi sırasında serum gen ifade seviyelerini düzenlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Gen ekspresyonu, hipotiroidizm, koenzimler, metabolizma



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, KTO Karatay University, KONYA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905072249885

Received / Geliş Tarihi: 14.11.2023

Dr. Hatice Nur ŞEFLEK

E-mail / E-posta: haticenur.seflek@karatay.edu.tr

Accepted / Kabul Tarihi: 08.03.2024

INTRODUCTION

Hypothyroidism is an endocrine disorder defined as an inadequate thyroid gland function or an inability of thyroid hormones to act on target tissues (1). The clinical presentation of patients can vary from asymptomatic disease to myxedema coma (2). Hypothyroidism is characterized by low thyroid hormones (triiodothyronine and tetraiodothyronine) and elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) (3). Thyroid hormones are important in the activity of metabolism (4). These hormones are active in the functioning of many organs related to the heart, brain, intestines, and reproductive system (5). Thyroid hormones exert a major influence from the fetal period to adulthood by controlling gene and protein expression in almost every tissue (6).

Coenzyme Q10 (CoQ10, ubiquinone) is a substance in the cell membrane with antioxidant properties. It is essential for cellular energy production (7). It interacts with free radicals and acts as an antioxidant, preventing lipid peroxidation and biomolecular damage. Other functions of CoQ10 include membrane stability, cell signaling, gene expression, cell growth, and apoptosis control (8). There are numerous medical studies on the potential therapeutic benefits of CoQ10 supplementation with its antioxidant properties in treating various diseases, including endocrine diseases: immunological, neurological, diabetes, cardiovascular, muscular, male infertility and dental (9).

Looking at levels in human plasma, it has been shown that the concentration of CoQ10 is different in hypothyroid subjects compared to healthy subjects and that there is a significant inverse correlation between CoQ10 levels and thyroid hormone levels (10). Sera CoQ10 levels in hyperthyroid patients are considerably lower than in hypothyroid individuals (11).

Recent studies have provided a lot of information about biomarkers. Many studies have focused on "biomarkers", which are measurable indicators of a biological state or condition (12). Glial cell line derived neurotrophic factor (gdnf), promyelocytic leukaemia zinc finger protein (PLZF), high mobility group box transcription factor 3 (SOX3) and thymocyte differentiation antigen 1 (THY1) are only four of these biomarkers.

The aim of this study was to investigate the changes in the gene expression profile of some transcription factors and regulators (*Thy1*, *Plzf*, *Gdnf*, *Sox3*) in sera levels in rats with experimentally induced hypothyroidism and to determine the effect of CoQ10 supplementation on sera *Plzf*, *Thy1*, *Gdnf*, *Sox3* gene expression levels in comparison with other study groups. As a result of this study, it is aimed to elucidate the etiology of hypothyroidism at gene expression levels and to

examine the relationship between hypothyroidism and CoQ10 at gene expression levels.

MATERIALS AND METHODS

The study experiment protocol was discussed by the Necmettin Erbakan University KONÜDAM Experimental Medicine Application and Research Centre Directorate Animal Experiments Local Ethics Committee at its meeting dated 15.09.2023 and numbered 2023-046 and decided to be ethically appropriate. All experimental procedures were performed according to the protocol guide. The experimental parts of the research including molecular and biochemical analyses were performed at KTO- (Konya Chamber of Commerce) Karatay University, Faculty of Medicine, Konya, Türkiye.

Experimental Groups

Twenty-eight adult male Wistar albino rats weighing between 255 and 304 g were used in the study. Rats were kept in stainless steel cages. Throughout the study, the rats were kept in the department laboratory at room temperature (22±2°C), 40-50% humidity and 12 h light/12 h dark cycle. Rats had free access to food and water. The weights of the animals were measured at the beginning and end of the experiment. In this study, rats were housed in 4 groups of 7 male rats each and randomly divided into groups and subjected to the relevant treatments as follows.

Control group (G1): 7 adult male *Wistar albino* rats in this group received no treatment for 30 days.

Hypothyroidism group (G2): In this group, 7 adult male *Wistar albino* rats were given 0.05% w/v 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) (Sigma-Aldrich, USA) in their drinking water for 30 days to induce hypothyroidism (13).

CoQ10 group (G3): In this group, 7 male adult *Wistar albino* rats were administered intraperitoneally (*i.p.*) with 10 mg/kg CoQ10 (Coq brand, China) dissolved in 10% dimethyl sulfoxide for 30 days. 15

Hypothyroidism + CoQ10 group (G4): In this group, 7 adult male *Wistar albino* rats were given 0.05% w/v PTU in their drinking water for 30 days to induce hypothyroidism. Each rat was administered 10 mg/kg CoQ10 dissolved in 10% dimethyl sulfoxide *i.p.* for 30 days (14).

On day 31, after ketamine-xylazine (50 mg/kg, Sigma-Aldrich) anaesthesia, 4-6 ml of blood was collected from the heart by syringe into heparinized tubes. Blood samples collected in the tubes were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and sera were collected. Sera samples were stored at -80°C until molecular and biochemical analyses. TSH, fT3 and fT4 were measured for thyroid function tests. Gene expression levels for *GDNF*, *PLZF*, *THY-1*, *SOX3* were determined by

quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Biochemical Analysis

TSH (Elabscience, E-EL-R0976), fT3 (Elabscience, E-EL-0079), fT4 (Elabscience, E-EL-0122) levels were determined in sera collected at the end of the experiment using commercially available ELISA kits. ELISA measurements were performed on an Allsheng AMR-100 ELISA reader. Serum TSH levels were calculated as ng/mL, fT3 and fT4 levels as pg/mL.

RNA isolation, cDNA synthesis and RT-PCR analysis

Total RNA was isolated from sera using a commercially available RNA isolation kit (Roche, Germany; Cat. No: 11828665001). The purity and amount of isolated RNA was determined using a spectrophotometer (Thermo Scientific Multiskan Sky; USA). The mRNAs were then analyzed using the OneScript Plus cDNA synthesis kit (ABM, Canada) to obtain cDNAs.

Primers for expression analysis of target genes at the mRNA level were obtained from Oligomer (Türkiye). *Gapdh* was used as a reference gene (Table 1).

Table 1. Primers used for RT-PCR

Gene	Primer Sequence (5'→3')	TM (°C)
<i>Gdnf</i> Forward	CCTTCTGAATGGAAGGTGAAGA	58
<i>Gdnf</i> Reverse	TGGAGACAGTGCTAGGAGTTA	58
<i>Plzf</i> Forward	TTGATTGGACTTGATGCCCC	57
<i>Plzf</i> Reverse	ACCATGATGACCACATCGCA	57
<i>Sox3</i> Forward	CTCGAGAGAACGCATCAGGT	59
<i>Sox3</i> Reverse	TCGGAGTTGTGCATCTTGGG	59
<i>Thy1</i> Forward	TGTATGGGGACACGGGTACT	59
<i>Thy1</i> Reverse	AGAACCAAAGGCTGTCTCG	59

Gdnf: Glial cell line-derived neurotrophic factor, *Plzf*: Promyelocytic leukaemia zinc finger, *Sox3*: High mobility group box transcription factor 3, *Thy1*: Thymocyte antigen-1, TM: Melting temperature.

The primers used in the study were analyzed at approximately 50 ng in each reaction. A commercial kit (BlasTaq 2X qPCR Master Mix, ABM, Canada) was used for the PCR reactions. Reactions were performed in a total volume of 20 µl. After primer optimization, PCR conditions were as follows: enzyme activation step at 95°C for 3 minutes, denaturation at 95°C for 10 seconds, binding and polymerization at 60°C for 1 minute, and the number of cycles was 40. All reactions were performed on a LightCycler*96 (Roche, Germany). The results of the qPCR analysis were evaluated using the 2-ΔΔCT method developed by Livak and Schmittgen (15).

SPSS 26.0 was used for statistical analysis. Arithmetic means, and standard deviations were calculated for all parameters. "The Shapiro-Wilk test was performed to determine the homogeneity of the data and normal distributions were found. "One-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine differences between groups, and the Tukey test was used to determine which group was responsible for the differences. Differences at the p<0.05 levels were considered significant.

RESULTS

Weight Results

The weights of the animals in all four groups were compared at the beginning and end of the experiment and the results of the weight control are shown in Table

2. The difference between the weights at the start and end of the experiment in group 2 (p<0.004) and group 4 (p=0.002) was considered statistically significant. Group 1 (p=0.000) and group 3 (p=0.058) were not considered statistically significant.

Biochemical Results

The results of thyroid function control tests (TSH, fT3, fT4) are shown in Table 2. TSH levels, fT3 results and fT4 levels of rats in group 1 were within normal reference values. An increase in TSH was observed in group 2. Due to PTU-induced hypothyroidism, fT3 and fT4 levels were low. In group 3, low TSH levels and increased fT4 and fT3 levels were observed in group 3. In group 4, a significant decrease in TSH and a significant increase in fT4 and fT3 were observed. There were differences between the groups.

Table 2. Morphological and biochemical results of experimental animals

Groups	Start of exp. AW ±SD	End of exp. AW ± SD	TSH±SD	fT3±SD	fT4±SD
Group 1	288.42±17.84	310.57 ^a ±21.4	2.03±1.06	10.05 ^a ±3.57	5.74 ^a ±1.33
Group 2	255.14 ^b ±14.79	297.85±26.11	7.46 ^a ±1.94	6.85 ^a ±2.21	1.42 ^b ±0.4
Group 3	304 ^a ±14.71	322.42±20.15	1.32±1.06	18.32 ^b ±6.66	8.15 ^c ±1.63
Group 4	266.8 ^b ±17.18	300.14±15.38	3.53±3.1	8.44 ^a ±2.91	2.19 ^b ±0.71

AW: Animal weight, TSH: Thyroid-stimulating hormone, fT3: Freetriiodothyronine, fT4: Freethyroxine, SD: Standard deviation.

Molecular Results

We used PCR to investigate the expression of *Gdnf*, *Plzf*, *Sox3*, and *Thy1* genes in rats with hypothyroidism. *Gdnf* gene expression findings revealed that the lowest *Gdnf* expression was observed in rats with hypothyroidism (G2). In contrast, *Gdnf* expression was increased in the remaining three groups, as shown in Figure 1. *Gdnf* gene expression was found to be significant between all groups ($p \leq 0.05$).

The results obtained from the analysis of *Plzf* gene expression showed that the lowest *Plzf* expression was observed in hypothyroid rats (G2). In contrast, *Plzf* expression was upregulated in other groups, as shown in Figure 2. *Plzf* gene expression level was found to be meaningful between all groups ($p \leq 0.05$).

The lowest *Sox3* expression was observed in hypothyroid rats (G2). In contrast, *Sox3* expression increased in the remaining groups, as shown in Figure 3. The level of expression of the *Sox3* gene was found to be significantly different between the groups to a considerable extent ($p \leq 0.05$).

Thy1 expression was lowest in hypothyroid rats (G2). In contrast, as shown in Figure 4, *Thy1* expression was increased in the other groups. *Thy1* gene expression was significant ($p \leq 0.05$).

Sera *Gdnf*, *Plzf*, *Sox3*, and *Thy1* gene expression levels were found to be significant ($p \leq 0.05$) between all groups.

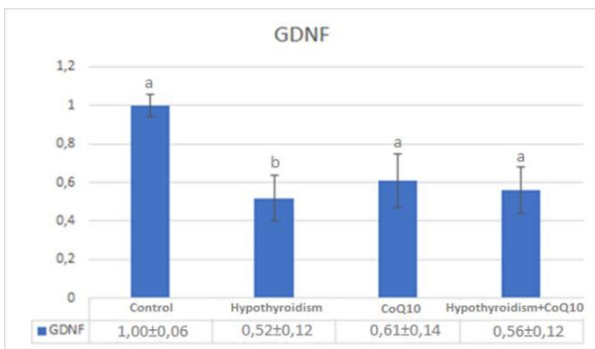


Figure 1. Graph showing *Gdnf* gene expression results in all experimental groups

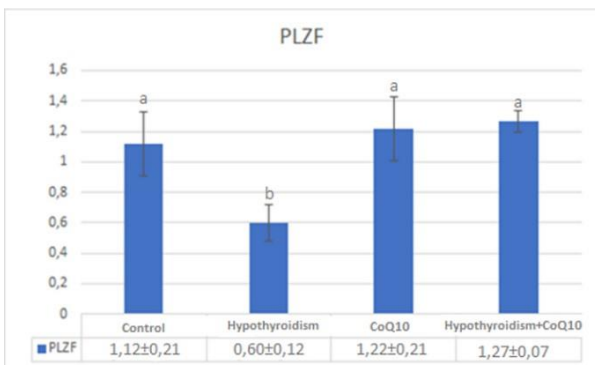


Figure 2. *Plzf* gene expression findings in all experimental groups

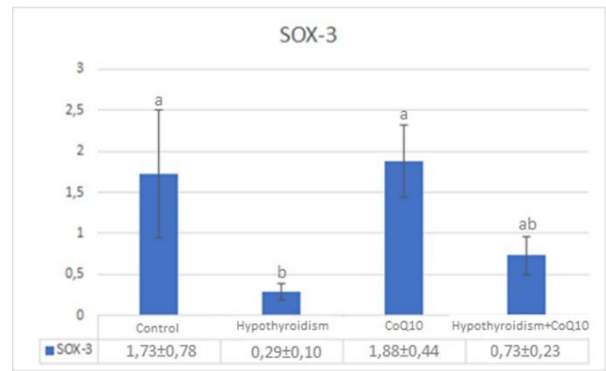


Figure 3. Graph showing *Sox3* gene expression values in all groups

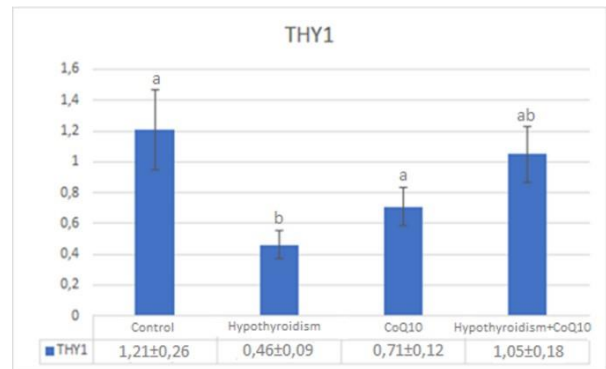


Figure 4. Graph reflecting *Thy1* gene expression values in the experimental groups

DISCUSSION

The expression of *Gdnf* and *Gdnf* receptors (*GFRA1*, *RET*) has been detected in thyroid tissue. *RET* (rearranged in transfection) receptor is expressed in parafollicular cells, whereas *Gfra1* (*GDNF* family receptor alpha-1) receptor is more commonly expressed in follicular cells (16). Thyroxine (T4) hormone has been shown to increase *Gdnf* expression by induction of *RET* tyrosine kinase (17). *Gdnf* gene has been associated with thyroid carcinoma (18). However, in 2023, a group of researchers reported the expression and prognostic value of the *Gdnf* gene in thyroid cancer (19). In the literature review, a limited number of studies have been conducted on other thyroid gland diseases compared to studies on thyroid cancer and *Gdnf* expression. These data are as follows; Bilous et al. reported that GDNF level was significantly lower in patients with thyroiditis (20). In another study, Kamyshna et al. reported that *Gdnf* expression was significantly reduced in patients with primary hypothyroidism and that vitamin D was a regulator of *Gdnf* expression (21). In our study, serum GDNF level was evaluated. It was observed that *Gdnf* was significantly down-regulated in the group of hypothyroid rats and its expression was increased in the other groups. Therefore, it can be predicted that hypothyroidism inhibits *Gdnf* expression. The GDNF receptor *RET* has been reported to mediate the growth, differentiation and migration of neural crest-derived

cells and may directly or indirectly regulate transcriptional up-regulation of integrins (22). In light of these data, GDNF levels were found to be decreased in the hypothyroidism group in our study. This decrease suggests that GDNF, which cannot be expressed sufficiently, does not bind to its receptor, thus it may cause disruption in the regulation of integrins and may cause cell loss. Although there are studies on GDNF levels in patients with hypothyroidism in the literature, they are few and our study is the first study to examine its relationship with CoQ10, which is known to be a powerful antioxidant. It has been reported that there is a strong positive correlation between serum GDNF concentrations in healthy individuals (23). In line with these data, serum GDNF level is likely to be an indicator of metabolism. Based on these findings, *Gdnf* expression may be a potential marker of the pathogenesis of hypothyroidism and finally, CoQ10-targeted therapies may have a potential future therapeutic impact on hypothyroidism.

Expression of *Plzf* has been demonstrated in human tissue (24). Matsuzawa et al. confirmed that *Plzf* is expressed in the thyroid gland and reported that *Plzf* expression was higher in patients with papillary thyroid cancer compared with adenomatous lesions and normal thyroid (25). However, in contrast to this study, Chen et al. reported that *Plzf* expression was decreased in sera and thyroid tissue in patients with Graves' disease (26). Compared with thyroid cancer, *Plzf* expression levels exhibit the opposite pattern in Graves' disease. In Graves' disease, TSH receptor (TSHR) expression and *Plzf* expression in human thyroid cells gave an antagonist effect. *Plzf* down-regulated *Tshr* gene expression. This was associated with the transcriptional repressor property of *Plzf* (27). When the *Plzf* gene expression level was analyzed in our study, low expression was observed in the hypothyroidism group, which may be due to suppression of target gene expression in thyroid hormone deficiency. Taken together, our results may serve as a potential target for thyroid pathology in the future. It provides important information about patients with *Plzf* expression. In conclusion, to the best of our knowledge, this is the first study to characterize *Plzf* expression in hypothyroidism at the serum level, and CoQ10 supplementation increased *Plzf* expression by regulating thyroid hormone regulation.

Sox3 gene has been associated with hypopituitarism and it has been shown that SOX3 is required for the formation of the hypothalamus-pituitary axis in the embryonal period (28). The roles of SOX3 in subsequent development and most organs/tissues are still waiting to be investigated. Our analyses here suggest that *Sox3*, which is involved in the development of the hypothalamic-pituitary axis, may be important in

hypothyroidism. The effect of SOX3 proteins in hypothyroidism is unclear. So far, only one study has been associated with our research topic. It has been reported that T3 hormone activates the *Sox3* gene and SOX3 is regulated by T3 (29). Different from the *Sox3* gene, it has been reported that TSH affects *Sox9* gene expression which belongs to the SOX family (30). TSH elevation due to hypothyroidism suppresses the expression of *Sox9* genes (31). No study on the relationship/interaction between hypothyroidism and SOX3 was found in the literature. As far as we know, this study provides the first evidence that *Sox3* is down-regulated in hypothyroidism. When the therapeutic effects of the SOX family in thyroid cancer were investigated, some SOX (SOX4, SOX11, SOX9, SOX17) proteins were reported as potential molecular markers for cancer prognosis and putative potential therapeutic targets, and *Sox* expressions were found to be higher in thyroid tumour tissue compared to normal tissue (30,32-34). In contrast to thyroid cancer cases, our study showed that *Sox3* was poorly expressed in the sera of hypothyroid experimental animals. Furthermore, the data suggest that CoQ10 supplementation promotes up-regulation of *Sox3*. In conclusion, the importance of SOX family members in the pathology of hypothyroidism is still a complex, unexplored area of research and remains largely unknown. Considering that SOX proteins are involved in the regulation of specific biological processes, research in this area is therefore warranted.

Horiguchi et al. revealed the expression of THY1 proteins in the anterior pituitary lobe. THY1 was shown to be present in TSH immunopositive cells (thyrotropes). THY1 appeared to represent a novel marker for thyrotropes. As a result, THY1 is a potent thyrotrope marker (35). Smith et al. reported that thyroid tissue fibroblasts express *Thy1* (36). THY1 has previously been shown to be present in serum in a soluble form (37). In our study, serum *Thy1* level was evaluated. No study on the relationship/interaction between hypothyroidism and THY1 was found in the literature. To our knowledge, this is the first study documenting that *Thy1* is down-regulated in hypothyroidism. The data also suggest that CoQ10 supplementation promotes up-regulation of *Thy1*. Overall, the conclusion of this study is that THY1 can be proposed as a marker for the progression of hypothyroidism. It is also suggested that CoQ10 may be a promising candidate to aid in treatment.

In this study, the effects of CoQ10 supplementation in adult Wistar albino rats with experimental hypothyroidism were investigated using molecular methods. Hypothyroidism may affect the expression of *Gdnf*, *Plzf*, *Sox3* and *Thy1* genes in a gene-specific manner, and these changes in gene expression may play

a role in the development of complications associated with thyroid pathology. Detection of these genes at the blood sera level may be used as an important minimally invasive prognostic marker in thyroid pathology. We believe this study will make an important contribution to the literature in analyzing the effects of CoQ10 in hypothyroidism. Further research is needed in this area. Our study has several limitations that need to be considered. The fact that many organs, especially the thyroid gland, were not analyzed in the gene expression study and only serum levels were examined can be considered as a limitation of this study. In addition, the literature search was limited by the fact that there were very few articles similar to the subject of this study. Although there are studies on gene expression levels in hypothyroid patients in the literature, they are few and this study is one of the first studies to examine the relationship with antioxidants. In parallel with the results of this study, we plan to conduct future studies to analyze the role, mechanism and gene regulation of genes studied by genetic studies.

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

Researchers' Contribution Rate Statement:
Concept/Design: HNS, EGM, GC, SK;
Analysis/Interpretation: HNS, EGM; Data Collection: HNS, EGM; Writer: HNS, EGM; Critical Review: HNS, EGM, GC, SK; Approver: HNS, EGM, GC, SK.

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

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Necmettin Erbakan University KONÜDAM Experimental Medicine Application and Research Centre Directorate Ethics Committee (Date:15.09.2023, Number: 2023/046).

REFERENCES

- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):203-221.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316.
- Aktümsek A. Genel Endokrinoloji. 1st edn, Ankara, Nobel Yayınevi, 2020.
- Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, et al. Thyroid function and serum electrolytes: Does an association really exist? *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13669.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1573-1575.
- Giannocco G, Kizys MML, Maciel RM, de Souza JS. Thyroid hormone, gene expression, and central nervous system: Where we are. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;114:47-56.
- Schniertshauer D, Müller S, Mayr T, Sonntag T, Gebhard D, Bergemann J. Accelerated regeneration of ATP level after irradiation in human skin fibroblasts by coenzyme Q10. *Photochem Photobiol*. 2016;92(3):488-494.
- Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(6):591-598.
- Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition*. 2010;26(3):250-254.
- Jiang P, Wu M, Zheng Y, et al. Analysis of coenzyme Q(10) in human plasma by column-switching liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;805(2):297-301.
- Ogura F, Morii H, Ohno M, et al. Serum coenzyme Q10 levels in thyroid disorders. *Horm Metab Res*. 1980;12(10):537-540.
- Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Zeger SL. Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharm Therap*. 2001;69(3),89-95.
- Moulakakis KG, Poulakou MV, Dosios T, et al. Hypothyroidism and the aorta. Evidence of increased oxidative DNA damage to the aorta of hypothyroid rats. *In Vivo*. 2008;22(5):603-608.
- Maheshwari R, Balaraman R, Sen AK, Shukla D, Seth A. Effect of concomitant administration of coenzyme Q10 with sitagliptin on experimentally induced diabetic nephropathy in rats. *Ren Fail*. 2017;39(1):130-139.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) *Method Methods*. 2001;25(4):402-408.
- Belluardo N, Mudò G, Caniglia G, et al. Expression of neurotrophins, GDNF, and their receptors in rat thyroid tissue. *Cell Tissue Res*. 1999;295(3):467-475.
- Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res*. 2013;1513:92-102.
- Mulligan LM. GDNF and the RET Receptor in cancer: New insights and therapeutic potential. *Front Physiol*. 2019;9:1873.
- Han H, Fu X, Zhang Y, Luo D, Zhang X, Wu X. Expression and prognostic value of m6A RNA methylation-related genes in thyroid cancer. *Iran J Public Health*. 2023;52(9):1902-1916.
- Bilous II, Korda MM, Krynytska IY, Kamyshnyi AM. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis. *Endocr Regul*. 2020;54(2):109-118.
- Kamyshna II, Pavlovych LB, Kamyshnyi AM. Vitamin D alters the transcriptional profile of blood cells in patients with primary hypothyroidism. *Fiziologichnyi Zhurnal (Physiol J)*. 2022;68(5):16-24.
- Cockburn JG, Richardson DS, Gujral TS, Mulligan LM. RET-mediated cell adhesion and migration require multiple integrin subunits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E342-346.
- Straten G, Eschweiler GW, Maetzler W, Laske C, Leyhe T. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in cerebrospinal fluid and serum of patients

- with early Alzheimer's disease and normal controls. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(2):331-337.
24. Zhang T, Xiong H, Kan LX, et al. Genomic sequence, structural organization, molecular evolution, and aberrant rearrangement of promyelocytic leukemia zinc finger gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(20):11422-11427.
25. Matsuzawa K, Izawa S, Ohkura T, et al. Implication of intracellular localization of transcriptional repressor PLZF in thyroid neoplasms. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:52.
26. Chen X, Huang F, Qi Y, et al. Serum and thyroid tissue level of let-7b and their correlation with TRAb in Graves' disease. *J Transl Med.* 2018;5;16(1):188.
27. Stefan M, Wei C, Lombardi A, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(34):12562-12567.
28. Rizzoti K, Lovell-Badge R. SOX3 activity during pharyngeal segmentation is required for craniofacial morphogenesis. *Development.* 2007;134(19):3437-3448.
29. Sun G, Fu L, Wen L, Shi YB. Activation of Sox3 gene by thyroid hormone in the developing adult intestinal stem cell during *Xenopus* metamorphosis. *Endocrinology.* 2014;155(12):5024-5032.
30. Huang J, Guo L. Knockdown of SOX9 inhibits the proliferation, invasion, and EMT in thyroid cancer cells. *Oncol Res.* 2017;25(2):167-176.
31. Endo T, Kobayashi T. Excess TSH causes abnormal skeletal development in young mice with hypothyroidism via suppressive effects on the growth plate. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(5):E660-666.
32. Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2020;67(Pt 1):122-153.
33. Li JY, Han C, Zheng LL, Guo MZ. Epigenetic regulation of Wnt signaling pathway gene SRY-related HMG-box 17 in papillary thyroid carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(19):3526-3531.
34. Wang L, Shen YF, Shi ZM, Shang XJ, Jin DL, Xi F. Overexpression miR-211-5p hinders the proliferation, migration, and invasion of thyroid tumor cells by downregulating SOX 11. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(3):e22293.
35. Horiguchi K, Nakakura T, Yoshida S, et al. Identification of THY1 as a novel thyrotrope marker and THY1 antibody-mediated thyrotrope isolation in the rat anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;480(2):273-279.
36. Smith TJ, Sempowski GD, Berenson CS, Cao HJ, Wang HS, Phipps RP. Human thyroid fibroblasts exhibit a distinctive phenotype in culture: Characteristic ganglioside profile and functional CD40 expression. *Endocrinology.* 1997;138(12):5576-5588.
37. Saalbach A, Wetzig T, Haustein UF, Anderegg U. Detection of human soluble Thy-1 in serum by ELISA. Fibroblasts and activated endothelial cells are a possible source of soluble Thy-1 in serum. *Cell Tissue Res.* 1999;298(2):307-315.

HEPATOSTEATOZ DEĞERLENDİRMEDE ETKİN BİR ÖLÇEĞİN PSÖRİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA KULLANIMI: DOKU ATENUASYON GÖRÜNTÜLEME

*The Use of an Effective Scale in the Evaluation of Hepatosteatosis in Psoriatic Arthritis:
Tissue Attenuation Imaging*

Derya YILDIRIM¹  Ayça TAMER¹  Mahi Nur CERİT²  Hamit KÜÇÜK¹ 
Halit Nahit ŞENDUR² 

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD, ANKARA, TÜRKİYE

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Psöriatik artrit (PsA), çeşitli eklem tutulum türleri ile seyreden, tedavi yönetiminde zorluklarla karşılaşılan kronik bir destrüktif artropatidir. Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY), psöriatik artritli hastalarda sık görülen bir komorbidite olup, bu çalışmanın amacı, PsA hastalarında ADKY'nin doku atenuasyon görüntüleme (TAI) skorunun sensitivitesini, bu skorun hastalık aktivitesi ve laboratuvar değerleri ile korelasyonunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Ocak -Temmuz 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Romatoloji ve Radyoloji kliniklerinin işbirliği ile gerçekleştirildi. "CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR)" kriterlerine göre tanı almış 25 PsA hastası dahil edildi. Hastaların demografik verileri, hastalık aktiviteleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. TAI skorları, ADKY olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: TAI skorları, ADKY olan PsA hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.006$). GGT, ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) ve hemoglobin düzeyleri ADKY olanlarda daha yüksek saptandı ($p=0.002$, 0.004 ve 0.019). TAI skoru, trigliserid, GGT ve ESR değerleri ile pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuçlar: Çalışma, PsA hastalarında ADKY'nin değerlendirilmesinde TAI skorunun etkinliğini ortaya koymaktadır. Bu yöntem, invaziv olmayan ve kantitatif bir değerlendirme sağlayarak hastaların takibine katkıda bulunabilir. PsA hastalarında ADKY'nin erken tespiti, komplikasyonları önleme açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Psöriatik artrit, alkol dışı karaciğer yağlanması, komorbidite, TAI

ABSTRACT

Objective: Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic destructive arthropathy with various types of joint involvement, which presents challenges in treatment management. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common comorbidity in patients with psoriatic arthritis. This study aims to evaluate the sensitivity of Tissue Attenuation Imaging (TAI) scores for NAFLD in PsA patients and assess their correlation with disease activity and laboratory values.

Material and Methods: The study was conducted in collaboration with the Rheumatology and Radiology clinics of Gazi University from January 2023 to July 2023. A total of 25 PsA patients diagnosed according to CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria were included. Demographic data, disease activities, and laboratory values of the patients were recorded. TAI scores were compared between groups with and without NAFLD.

Results: TAI scores were significantly higher in PsA patients with NAFLD ($p=0.006$). GGT, ESR (erythrocyte sedimentation rate), and hemoglobin levels were higher in those with NAFLD ($p=0.002$, 0.004 and 0.019). TAI score showed a positive correlation with triglyceride, GGT, and ESR values.

Conclusion: This study demonstrates the effectiveness of TAI scores in evaluating NAFLD in PsA patients. This non-invasive and quantitative assessment method, can aid in the monitoring of patients. Early detection of NAFLD in PsA patients is crucial to prevent complications.

Keywords: Psoriatic arthritis, non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity, TAI



Yazışma Adresi / Correspondence:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905079404954

Geliş Tarihi / Received: 22.11.2023

Dr. Derya YILDIRIM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji BD, ANKARA, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: deryaakdeniz1@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 16.04.2024

GİRİŞ

Psöriatik artrit (PsA), çeşitli eklem etkilenme türleri ile seyreden, tutulum çeşitliliği nedeniyle tedavi yönetimi oldukça zor olan bir kronik artropatidir (1-3). Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY), nispeten zararsız olan yağlı karaciğerden, fibroze, siroza ve nadiren hepatosellüler karsinoma yol açabilen bir spektrumu içerir. Psöriatik artrit tanılı hastalarda ADKY eşlik etme yüzdesi %60'a kadar artabilir ve psöriazisi olmayan hastalara göre karaciğer fibrozisi gelişme olasılığı daha yüksektir (4).

ADKY ve psöriatik artrit birlikteliği daha çok metabolik sendrom ve psöriasis birlikteliği ile ilişkilendirilmiştir. Ancak Th17 yolağı ve T helper 1 aracılıklı inflamasyon hem primer ADKY'de hem de psöriasis tanılıdır (5,6). Dolayısıyla ortak patogenetik yolların varlığı bu iki hastalığın beraberliğini kuvvetlendirmektedir.

ADKY'yi değerlendirmede sıklıkla konvansiyonel (gri skala) ultrason kullanılır ve karaciğer yağlanmasının derecesini değerlendirir. Ancak, bu yöntemle karaciğer yağ içeriği kalitatif olarak saptanabilir ve subjektif değerlendirmeye oldukça açıktır, ayrıca hafif yağlanmayı tespit etme konusunda sınırlı yeteneğe sahiptir (7,8). Doku atenuasyon görüntüleme (TAI) karaciğer yağ içeriğini ölçmek için geliştirilmiş yeni bir araçtır (Samsung Medison Co Ltd). Daha önce ADKY olan hastalarda yüksek bir sensitiviteye sahip olduğu saptanmıştır (9). Ancak, literatürde psöriatik artrit eşlik eden ADKY verisi mevcut değildir. Çalışmamızın amacı, ADKY'nin sık eşlik ettiği bir hastalık olan PsA'da TAI skorunun sensitivitesini ve bu skorun hastalık aktivitesi ve laboratuvar değerleri ile korelasyonunu değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak-Temmuz 2023 aralığında Gazi Üniversitesi Romatoloji ve Radyoloji kliniklerinin iş birliği ile gerçekleştirildi. 18-65 yaş aralığında olan ve Classification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) kriterlerine göre tanı almış toplam 25 psöriatik artrit tanılı hasta dahil edildi (10). Rutin kontrol amacıyla hastanemize başvuran PsA'li hastalara, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapıldıktan sonra, ultrasonografik değerlendirme ile çalışmaya katılmaları teklif edildi. Aydınlatılmış onam alınması sonrası radyoloji birimine aynı gün yönlendirilerek ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Lokal Etik Komitesinden çalışmanın uygulanması için onam alındı (Etik Onay Numarası: 591, 25.07.2022) Çalışmada ADKY'ye neden olabilecek ek hastalığı (diyabet, primer hiperlipidemi) olanlar, psöriasis tanısı almadan önce ADKY tanısı almış olanlar, vücut kitle indeksi (VKİ) 35 ve üzeri olanlar ve malignite öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tamamı PsA tanılı hastalardan oluşan grup ultrason bulgularına göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1.

ADKY olanlar (gri-skala ultrasonografide *grade* 1'den 4'e kadar yağlanma özelliği gösterenler, n=19), grup 2. ADKY olmayanlar (gri-skala ultrasonografide *grade* 0 olup yağlanma özelliği göstermeyenler, n=6). Bu iki grup arasında hastalık aktiviteleri, laboratuvar değerleri ve TAI skorları karşılaştırıldı.

Tüm hastalar ADKY açısından öncelikle gri-skala ultrasonla konveks proba (1-7 MHz) sahip olan bir ultrason cihazı (RS85 Prestige, Samsung Medison Co Ltd) kullanılarak değerlendirildi. Klasik derecelendirme 0 ile 4 arasında yapıldı. Tüm hastalar en az 6 saat açlık sonrası ultrason muayenesinden geçti. Hastaların görüntülemesi sırt üstü pozisyonda gerçekleştirildi. Sağ interkostal yaklaşım kullanıldı ve hastaların sağ eli başının üzerine yerleştirilerek interkostal boşlukların genişliği artırıldı. Tekniğin uygulanabilirliği iyiydi ve teknik arıza ya da güvenilir veri nedeniyle hiçbir hasta dışlanmadı. TAI ölçümleri esnasında da hastalar sabitken ultrason sinyallerinin karaciğer içindeki yağ konsantrasyonuna bağlı değişimleri değerlendirildi ve skor enerji azalmasını ve düşük atenuasyon katsayısını değerlendirerek uygulandı.

Fizik muayene esnasında spondilit tipi tutulumu olan hastalarda eklem hastalığı aktivitesi Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ile, poliartrit tipi tutulumu olanlarda ise Disease Activity Score-28 (DAS28) kullanıldı (11-12). BASDAI ölçümünde 4 ve üzeri yüksek aktivite olarak tanımlandı. DAS-28 korunda 2.6 ve altı düşük hastalık aktivitesi, 2.6-3.2 arası düşük hastalık aktivitesi, 2.6-5.1 arası orta hastalık aktivitesi ve 5.1'in üzeri yüksek hastalık aktivitesi olarak belirlendi. Psöriasis aktivitesini değerlendirmek için Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skoru kullanıldı (13). Tüm hastaların demografik verileri kaydedildi. Laboratuvar verilerinde C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), karaciğer fonksiyon testleri, hemogram parametreleri ve lipid paneli veri tabanına kaydedildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 yazılımı (IBM Corp, Armonk, NY) kullanıldı. Hastaların demografik verileri kategorik değişkenler için frekans (sayı) ve yüzde (%), sürekli sayısal değişkenler için ise ortalama± standart sapma ve medyan (IQR: Interquartile range, çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin istatistiksel analizinde ki-kare testi uygulandı. Veri dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan parametrelerde toplamda iki grup olduğu için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan parametrelerde ise Student's t-test kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiyi değerlendirirken homojen dağılımlı olanlarda Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyonu kullanıldı. 0.05 ve altı olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grubun yaş ortalaması 51.09±11.75 yıl ve kadın erkek oranı 18/7 idi. Tüm hastalarda psöriasis plak psöriasis ve tırnak tutulumu şeklindeydi. PsA tiplendirmesi açısından bakıldığında ise 10 hastada asimetrik oligoartiküler tutulumlu psöriasis, 10 hastada simetrik küçük eklem tutulumlu psöriasis ve 5 hastada spondilit tutulumu mevcuttu. Spondilit olan hastaların tamamında tendinit eşlik etmekteydi, bu grupta sadece bir hastada üveit atakları mevcuttu. Hiçbir hastada inflamatuvar

bağırsak hastalığı eşlik etmemekteydi. Ayrıca tüm hastalar içinde iki hastada daktilit izlendi. Spondilit olan hastaların medyan BASDAI skoru 2 olup tamamı remisyon kriterlerine uymaktaydı.

Hastalar yaş ve cinsiyet bakımından benzer özelliklerdedi (medyan yaş 48 ve 51, kadın oranı her iki grupta > %90, p>0.05). Vücut kile indeksi (VKI) ADKY olanlarda olmayanlara göre daha fazlaydı (27.2 ve 28.2), ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tablo 1: Psöriatik artritli hastaların klinik özellikleri, hastalık aktiviteleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ADKY var (n=19) Medyan (IQR 25-75)	ADKY yok (n=19) Medyan (IQR 25-75)	p
Yaş (yıl)*	51 (5-35)	48 (6-36)	0.7
VKI (kg/m ²)*	28.2 (2-7)	27.2 (1-7)	0.9
PASI skoru*	1.2 (0.6-1.8)	1.1 (0.6-0.9)	0.31
DAS-28*	3.58 (0.7-1.9)	3.59 (1-1.8)	0.8
AST (IU/L)*	22 (6-12)	18 (6-12)	0.31
ALT (IU/L)*	23 (5-10)	16.5 (4-12)	0.4
GGT(IU/L)*	43 (5-10)	11 (2-6)	0.002
Total kolesterol (mg/dL)*	197 (40-90)	229 (50-85)	0.07
Trigliserid (mg/dL)*	146 (22-45)	85 (10-35)	0.035
LDL kolesterol (mg/dL)*	131 (30-72)	141 (40-68)	0.16
HDL kolesterol (mg/dL)*	51 (18-36)	63 (12-32)	0.07
CRP (mg/L)*	5.1 (1-3)	6.8 (2-4.2)	0.3
ESR (mm/saat)*	41 (9-18)	26.5 (5-10)	0.004
Hemoglobin (g/dL)*	14.2 (1-3.5)	12 (1.5-4)	0.019
Platelet (sayı, mcL)*	261000 (7000-20000)	279500 (12000-20000)	1
WBC (sayı, mcL)*	7600 (1700-3000)	5950 (2200-3200)	0.2
Nötrofil (sayı, mcL)*	4500 (1200-1800)	4000 (2200-2600)	0.6

PASI:Psoriasis Area and Severity Index, ADKY: Alkol dışı karaciğer yağlanması, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, CRP: C reaktif protein DAS-28: Disease Activity Skoru, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı GGT: Gama glutamil transferaz, HDL: High density lipoprotein LDL: Low density lipoprotein, VKI: Vücut kile indeksi, WBC: Beyaz küre

Gri-skala ultrason uygulamasına göre bakıldığında altı hastada ADKY mevcut değildi (*grade* 0). 10 hastada *grade* 1, yedi hastada *grade* 2, iki hastada ise *grade* 3 ADKY mevcuttu. ADKY olanlar ve olmayanları karşılaştırdığımızda TAI skorları ADKY olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (Tablo 2, ADKY olmayanlarda 0.7 ve ADKY olanlarda 0.91 dB/cm/MHz, p=0.006). Gama glutamil transferaz (GGT), eritrosit sedimentasyon oranı (ESR)

ve hemoglobin düzeyleri ADKY olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (medyan değerler: GGT: 43 vs 11 mg/dL, ESR: 41 vs 26.5 mm/saat, Hemoglobin: 14.2 vs 12 g/dL; sırası ile p=0.002, 0.004 ve 0.019). Ayrıca sayısal değişkenlerin korelasyon analizleri değerlendirildiğinde TAI skoru trigliserid (p=0.04, R=0.66), GGT (p=0.05, R=0.408) ve ESR (p=0.04, R=0.44) değerleri ile pozitif korelasyon göstermekteydi. (Tablo 2).

Tablo 2: Sayısal parametreler ile TAI skoru arasındaki ilişkinin korelasyon analizi

	Yaş	TAI	DAS-28	PASI	AST	ALT	GGT	Total kolesterol
Yaş	1							
TAI	0.9	1						
DAS-28	0.4	0.68	1					
PASI	0.5	0.71	0.48	1				
AST	0.2	0.56	0.22	0.72	1			
ALT	0.2	0.16	0.39	0.39	<0.001 (0.80)	1		
GGT	0.2	0.05 (0.408)	0.9	0.74	0.04 (0.43)	0.003 (0.611)	1	
Total kolesterol	0.7	0.55	0.89	0.06	0.62	0.49	0.164	1
Trigliserid	0.5	0.04 (0.66)	0.69	0.05 (0.48)	0.21	0.01 (0.592)	0.02 (0.5)	0.6
LDL kolesterol	0.8	0.5	0.8	0.8	0.11	0.59	0.164	<0.001 (0.9)
CRP	0.3	0.68	0.21	0.98	0.17	0.1	0.19	0.89
ESR	0.46	0.04 (-0.44)	0.6	0.73	0.15	0.29	0.18	0.16

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, DAS-28: Disease activity skoru, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GGT: Gama glutamil transferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PASI: *Pseuriasis Area and Severity Score*, TAI: *Tissue attenuation imaging*

*Korelasyon Pearson analizi ile yapılmıştır. Parantez içinde r değerleri verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda psöriatik artrit komorbiditesi olarak ADKY ile yeni bir ölçüm olarak TAI skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlamadık. Çalışma sonuçlarımıza göre TAI skorunun ADKY olan psöriatik artritli hastalarda kullanılabilir sensitif bir ölçüm olduğunu ispatladık. ADKY olan hastalarda olmayanlara göre skoru anlamlı olarak yüksek bulduk. Ayrıca bu parametrenin ADKY olan hastalarda GGT, trigliserid ve ESR ile korelasyonu olduğunu belirledik.

Psöriasis, genellikle gövde, saç derisi ve ekstensör yüzeylerde pullu, kızamık plaklarla kendini gösteren heterojen bir inflamatuvar durumdur (14). Tutulumları arasında cilt tutulumu en baskın tutulum olmakla beraber ikinci sıklıkta eklem tutulumu eşlik eder (15). Kuzey Amerika'daki psöriasis tanılı hastaların yaklaşık üçte birinde eşzamanlı olarak PsA tespit edilmiştir (16). Ayrıca psöriatik artrit birçok romatolojik hastalığı taklit eden formlarda tutulumlara sahip olabilir. Bunlar arasında ülkemiz verilerine göre en çok görüleni poliartikuler tutulumlu formdur (17). Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğunda poliartikuler tutulum görülmüş olup sadece dört hastada spondilit izlendi (%16). Tutulumların yönetimi yanısıra komorbiditelerin yönetimi de önemlidir.

Psöriasis, bir dizi eşlik eden hastalıkla ilişkilidir, bunlar arasında kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom

riskinin artması, hipertansiyon, diyabet, arterioskleroz, malignite, karaciğer ve akciğer bozuklukları ile psikiyatrik hastalıklar (özellikle yaygın olan anksiyete ve depresyon) bulunmaktadır (18-22). Metabolik sendrom, PsA'li hastalar arasında sıkça görülür ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir (23,24). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı, psöriasis ve PsA'li hastalarda da artmıştır (25). 2020 yılında büyük bir psöriatik artrit kohortunun verisine göre bu hastalarda karaciğer fonksiyon testi bozuklukları %32'ye varan oranda eşlik eder ve VKİ, günlük alkol tüketimi, daha fazla hasarlı eklem sayısı, yüksek C-reaktif protein ve metotreksat, leflunomid veya tümör nekroz faktörü inhibitörleri kullanımı ile ilişkilidir (26). 2015 yılında yayınlanan kapsamlı bir meta-analiz verisinde psöriasis olan hastalar, psöriasis olmayan kontrol grubuna kıyasla ADKY riskinde artış gösterdiler (altı çalışma; n = 267,761 hasta; oranlar oranı (OR): 2.15, % 95 CI: 1.57-2.94) (27). Daha güncel bir veride özellikle plak psöriasis ADKY'nin eşlik etme oranı %49 olarak bulunmuştur ve PASI skoru ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (22). Bu hastalarda ortak bir hepatodermal aksisin bulunduğu, komorbidite olarak anılmasının yanısıra paylaşılmış bir patogenetik yolğun etkili olduğu tahmin edilmektedir (28,29). Dolayısıyla psöriatik artrit tanılı hastaların diğer komorbiditeler olduğu kadar ADKY açısından da takip edilmesi önemlidir.

ADKY, basit steatozdan steatohepatit (NASH) ve siroza kadar ilerleyen patolojik karaciğer durumlarını içeren saf bir metabolik karaciğer hastalığı olarak kabul edilir. Şu ana kadar, ADKY epidemik boyutlara ulaşmış ve batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni olarak raporlanmıştır (genel nüfusta yetişkinlerin %32'sine kadarını etkileyebilir) (30). Günümüzde bunun adiposite ilişkili bir kronik hastalık olduğu, hepatik/ekstrahepatik kanser ve kardiovasküler hastalık ile ilişkisi bilinmektedir (31). Hücresel yağın hepatositlerin %5 ve daha fazlasında bulunması, karaciğer yağlanması olarak tanımlanır ve tarihsel olarak karaciğerin yağ içeriği biyopsilerle değerlendirilir. Ancak, karaciğer biyopsisi invazivdir ve yüksek maliyet, düzensiz yağ dağılımından etkilenebilecek küçük örnek boyutu, ciddi kanama riski gibi dezavantajları vardır (32). Bu nedenle, bilinen veya şüphelenilen ADKY'li hastaların teşhisinin konulması ve takip edilmesi için invaziv olmayan tekniklerin kullanılması önemlidir.

TAI ultrason temelli karaciğer yağı ölçümü için yeni bir teknolojidir (33). Ayrıca daha önce bu yöntem manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile karşılaştırılmış ve yüksek sensitivite ve spesifite ile ADKY tanısı koymada etkin olduğu kanıtlanmıştır (9). Aynı çalışmada ADKY için tanısal alt değerine 0.9 ve üzeri dB/cm/MHz değerlerin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ADKY olanlarda TAI skorunun medyan değer olarak 0.91 dB/cm/MHz olduğu görülmüştür. Bu skorun en önemli kazanımı, standart USG görüntülemeye en büyük sorun olan subjektivitenin ve değerlendirmenin büyük oranda kalitatif olmasının ortadan kalmış olmasıdır. Kantitatif değerlendirmede şüphesiz MR görüntüleme altın standart tekniktir, ancak pahalı olması, kontrast alerjisi riski ve özellikle glomerüler filtrasyon oranı 30 ve altı olanlarda nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle pratik kullanıma elverişli değildir (34-36). Bu nedenle ultrason bazlı bir kantitatif değerlendirme aracı olması, hastaların takibine büyük katkı sağlamıştır. Oldukça yeni olan TAI görüntüleme bu alanda büyük bir açığı kapatacak gibi görünmektedir. Ayrıca numerik bir skorun varlığı, takiplerde değerlendirmeyi kolaylaştıracaktır. ADKY olan hastalarda TAI görüntüleme tekniği skorlamasının ayrı klinisyenler arası değerlendirme ile *inter-observer* değerlendirme ülkemizden bir çalışmada bakılmış ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (37). Bu nedenle bu yöntemin PsA'lı hastalarda ADKY değerlendirmede rutin olarak kullanılmasının klinik pratiğe büyük katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikle hasta popülasyonumuz oldukça küçüktür. Ayrıca psöriatik artrit hastalarını ADKY olup olmamasına göre kendi içinde karşılaştırma yapılmıştır. Psöriasis tanılı hastalar, sağlıklı kontroller ve psöriasisden bağımsız

ADKY olanlar olarak çoklu grup analizleri ile değerlendirilebilirse çalışmanın sonuçları daha fazla anlam kazanabilir

Sonuç olarak psöriatik artrit hastalarında ADKY varlığını değerlendirmek, ileride gelişebilecek ADKY ye bağlı hepatik yetmezlik ve malignite gibi riskleri öngörmek açısından önemlidir. Klinisyenlerin rutin romatolojik değerlendirme esnasında hastalık aktivitesini belirlemesinin yanı sıra komorbiditeleri sorgulaması ve değerlendirmesi ileride gelişebilecek komplikasyonları önleme açısından hayati önem taşımaktadır. Psöriatik artrite sık eşlik eden bir hastalık olan ADKY'yi değerlendirmede TAI skoru noninvazif, kantitatif ve güvenilir bir parametredir.

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

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: HK,AYD; Analiz/Yorum: HNS,MC,AB; Veri Sağlama: DY; Yazım: DY; Gözden Geçirme ve Düzeltme: HNS,MC; Onaylama: HNS,MC

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

Etik Kurul Onamı: Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.07.2022 tarihinde 591 no'lu karar ile alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-2457.
2. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--An analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-141.
3. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):361-366.
4. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):778-786.
5. Diani M, Altomare G, Reali E. T Helper Cell Subsets in clinical manifestations of psoriasis. *J Immunol Res*. 2016;7692024.
6. Benham H, Norris P, Goodall J, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R136.
7. Barr RG. Ultrasound of diffuse liver disease including elastography. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(3):549-562.
8. Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, et al. Quantification of liver fat content with ultrasound: A WFUMB position paper. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47(10):2803-2820.
9. Şendur HN, Özdemir Kalkan D, Cerit MN, Kalkan G, Şendur AB, Özhan Oktar S. Hepatic fat quantification with novel ultrasound based techniques: A diagnostic performance study using magnetic resonance imaging proton density fat fraction as reference standard. *Can Assoc Radiol J*. 2023;74(2):362-369.
10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673.

11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-2291.
12. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93-99.
13. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-244.
14. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-1315.
15. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-17.
16. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-735.
17. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, et al. Psoriatic Arthritis Registry of Turkey Study Group. The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: Results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(2):279-286
18. Fransen J, van Riel PL. The disease activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S93-99.
19. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1131-1135.
20. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):211-216.
21. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(1):122-132.
22. Luken PC. Social identity in later life: a situational approach to understanding old age stigma. *Int J Aging Hum Dev.* 1987;25(3):177-193.
23. Bellinato F, Gisoni P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(7):1277-1288.
24. Haroon M, Rafiq Chaudhry AB, Fitzgerald O. Higher prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: A comparison with a control group of noninflammatory rheumatologic conditions. *J Rheumatol.* 2016;43(2):463-464.
25. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, Fitzgerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1357-1365.
26. Pakchotanon R, Ye JY, Cook RJ, Chandran V, Gladman DD. Liver abnormalities in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2020;47(6):847-853.
27. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):656-662.
28. Mantovani A, Gisoni P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):217.
29. Torosian K, Lal E, Kavanaugh A, Loomba R, Ajmera V, Guma M. Psoriatic disease and non-alcoholic fatty liver disease shared pathogenesis review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;59:152165.
30. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851-861.
31. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;111S:154170.
32. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):475-485.
33. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Park SJ. Quantitative ultrasound radiofrequency data analysis for the assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease using magnetic resonance imaging proton density fat fraction as the reference standard. *Korean J Radiol.* 2021;22(7):1077-1086.
34. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH Trials. *Hepatology.* 2018;68(2):763-772.
35. Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology.* 2015;62(5):1444-1455.
36. Issa N, Poggio ED, Fatica RA, Patel R, Ruggieri PM, Heyka RJ. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(2):95-97
37. Şendur HN, Cerit MN, Ibrahimkhanli N, Şendur AB, Özhan Oktar S. Interobserver variability in ultrasound-based liver fat quantification. *J Ultrasound Med.* 2023;42(4):833-841

THE USE OF NERVE MONITORIZATION IN PAROTID, SUBMANDIBULAR GLAND AND FACIAL SURGERY AND ITS EFFECT ON PROGNOSIS

Parotis, Submandibuler Bez ve Yüz Bölgesi Cerrahisinde Sinir Monitörizasyonu Kullanımı ve Prognoz Etkisi

Ela CÖMERT¹  Elif ÇETİNKAYA¹  Buğra ŞİMŞEK¹  Ziya ŞENCAN¹ 
Nuray BAYAR MULUK¹  Bülent BAKAR² 

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

² Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: The facial nerve and its branches are at risk during facial surgery. The surgery with the highest risk is parotid and submandibular gland surgery. An attempt was made to determine threshold values in terms of paralysis in nerve monitoring parameters. These determined values could not be used to predict facial nerve function after surgery. The aim of this study is to investigate the relationship between the parameters detected by nerve stimulation during surgery and postoperative facial nerve dysfunction in patients who underwent parotid and submandibular gland surgery.

Material and Methods: A total of 29 facial nerve branches of 13 patients who underwent superficial parotidectomy or submandibular gland resection were examined. Patients were examined in two groups: those who did not develop paralysis after surgery and those who developed paralysis or sequelae. The relationship between the patient's pre- and postoperative House-Brackmann staging and potential changes detected during surgery was investigated.

Results: Paralysis was detected in 8 of 29 nerves that were stimulated, and the affected branches were the cervicofacial branch and the marginal mandibular branch. No difference was observed in the mean threshold stimulation values and responses determined before, during and at the end of dissection between patients who developed paralysis and those who did not.

Conclusion: Unlike the literature, it is determined that no electrophysiological measurement result can predict the postoperative phase as a result of ROC-curve analysis and logistic regression analysis. It is thought that these results are caused by the fact that the developing paralysis is at low stages and heal within one month.

Keywords: Parotid cancer, submandibular gland neoplasms, facial nerve injury, intraoperative neurophysiological monitoring

ÖZ

Amaç: Yüz bölgesi cerrahisi sırasında fasiyal sinir ve dalları risk altındadır. Bu riskin en fazla olduğu cerrahi ise parotis ve submandibuler bez cerrahisidir. Sinir monitörizasyon parametrelerinde paralizisi açısından sınır değerler saptanmaya çalışılmıştır. Saptanan bu değerler cerrahi sonu fasiyal sinir fonksiyonunu tahmin etmekte kullanılamamıştır. Bu çalışmanın amacı parotis ve submandibuler beze cerrahi uygulanan hastalarda sinir stimülatörü kullanımı ile cerrahisi sırasında saptanan parametrelerin postoperatif fasiyal sinir fonksiyon bozukluğu ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya parotis veya submandibular bezde kitle nedeniyle opere edilen ve preoperatif fasiyal fonksiyonları doğal olan 13 hastanın toplam 29 fasiyal sinir dalı incelenmiştir. Hastalar cerrahi sonrası paralizisi gelişmeyen ve paralizisi veya sekel gelişen olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Hastanın cerrahi öncesi ve sonrası House-Brackmann Evrelemesi ile cerrahi sırasında saptanan potansiyel değişiklikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bulgular: Uyarım yapılan 29 sinirden 8'inde paralizisi saptanmış olup etkilenen dallar servikofasiyal dal ve marjinal mandibular daldı. Paralizisi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında diseksiyon öncesi, diseksiyon sırasında ve sonunda saptanan ortalama eşik uyarılma değerleri ve cevapları arasında fark gözlenmedi.

Sonuç: Literatürden farklı olarak yapılan ROC-curve analizi ve lojistik regresyon analizi sonunda hiçbir elektrofizyolojik ölçüm sonucunun postoperatif evreyi öngöremediği saptandı. Gelişen paralizilerin düşük evrede olması ve bir ay içerisinde iyileşmesinin bu sonuçlara neden olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Parotis tümörleri, submandibuler bez neoplazileri, fasiyal sinir yaralanması, intraoperatif nörofizyolojik monitörizasyon



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905054883955
Received / Geliş Tarihi: 12.12.2023

Dr. Ela CÖMERT
E-mail / E-posta: drelacomert@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 27.02.2024

INTRODUCTION

The facial nerve and its branches are at risk during facial surgery, the surgery with the highest risk is parotid and submandibular gland surgery. Although most parotid gland tumors are benign, the standard treatment of tumors of this gland is based on the principle of dissecting the facial nerve at the beginning of surgery. Temporary or permanent facial nerve paralysis develops in approximately 20% of patients who undergo parotid gland surgery (1). Factors that increase the risk of paralysis have been reported as deep lobe tumors, large tumors, prolonged surgery time, bleeding, revision surgery, and not using nerve monitoring (1,2). In case of paralysis development, the recovery period is on average 6 months. The incidence of paralysis decreases significantly with the use of intraoperative facial nerve monitoring (1). Submandibular gland tumors are mostly malignant, and the marginal mandibular branch of the facial nerve, which provides the functions of the lower lip, is at risk during surgery in this region.

During surgeries performed on the face, either due to trauma or mass, the facial nerve branch adjacent to the dissection area may be damaged. During these surgeries, detecting the facial nerve branches at the beginning of the surgery reduces the risk of damage and ensures safe surgery. Intraoperative nerve stimulation is a routinely used technique in facial surgery (3). Facial nerve monitoring allows the facial nerve to be located during surgery. With this technique, determining the normal values of the facial nerve potentials and interpreting the changes during surgery are warnings about nerve damage.

The aim of the study is to investigate the relationship between the stimulation thresholds and responses recorded before, during and at the end of surgery using nerve monitoring during surgery in patients who underwent superficial parotidectomy or submandibular gland excision, and the patient's post-surgical facial nerve function.

MATERIALS AND METHODS

In the prospective study, 29 facial nerve branches of 13 adult patients who underwent superficial parotidectomy or submandibular gland excision due to a mass in the parotid and submandibular glands at Kırıkkale University Faculty of Medicine Hospital and whose facial functions were normal before surgery were examined. The patients were examined in two groups: those who did not develop paralysis after surgery and those who developed paralysis or sequelae. House-Brackmann Staging, based on clinical examination, was used to evaluate the facial nerve functions of the patients before and after surgery. At the beginning of the operation, the relevant facial nerve branch was found in the patients and the nerve threshold stimulation

potentials and responses detected before, during and at the end of the dissection were recorded using a nerve stimulator (NIM Response 3.0, US). The relationship between the patient's postoperative House-Brackmann staging and the potential changes and responses detected during surgery was investigated.

All patients gave informed written consent. The study was approved by the University of Kırıkkale Clinical Research Ethics Committee (date 09.2021, no:09/02) and supported by the University of Kırıkkale Scientific Research Project Committee (no: 2021/092).

Nerve Monitoring

Needle electrodes were used to record facial activity in the muscle areas innervated by the frontal, zygomatic, buccal and marginal mandibular nerves. Grounding and stimulator anode electrodes were placed on the sternum. A stimulation probe was incorporated into the sterile operator. All electrode cables were connected to a circuit box and necessary adjustments were made. During surgery, electrical stimulation was given to the facial nerve branches via a stimulation probe as soon as they were first detected before the dissection, in the middle of the dissection, and after the dissection was completed. The threshold stimulation value was determined by starting from 0.05 mA and increasing it by 0.05, and the response occurring during this stimulation was recorded in μV .

Statistical analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 software was used for the data analysis. Data were given as mean \pm standard deviation (SD), median (minimum-maximum) values, or numbers and percentages. The Independent Samples t-test was used to compare parametric data, and the Mann-Whitney U test to compare non-parametric data. Categorical data were analyzed with Fisher's Exact test. The paired samples t-test and Wilcoxon signed rank test were used to compare the patient's repeated measurement values. Correlations between patient data were analyzed with Spearman's rho correlation test. ROC-curve test and logistic regression test were performed to predict the risk of postoperative grade. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Superficial parotidectomy was performed in 8 patients and submandibular gland resection was performed in 5 patients. Of the 29 nerves stimulated, 8 were the main trunk, 8 were the temporofacial branch, 8 were the cervicofacial branch, and 5 were the marginal mandibular branch. The demographic characteristics of the patients according to the surgery performed, the average threshold stimulation values (mA) and responses (μV) determined before, during and at the end of the dissection are presented in Table 1. After surgery,

paralysis was detected in 8 of 29 branches, and the affected branches were the cervicofacial branch and the marginal mandibular branch (3,5). Stage 2 paralysis was

detected in 7 of these branches and stage 3 paralysis was detected in 1.

Table 1: Demographic data of the study population and mean or median electrical stimulus and response values according to the type of surgery

GROUP		PAROTID	SUBMANDIBULAR	t/ Z/ X ²	p
		Mean±SD/ Median (min-max)/ N (%)	Mean±SD/ Median (min-max)/ N (%)		
Age		60.40±6.58	45.75±12.44	2.404*	0.035
Sex	Female	4 (30.8)	2 (15.4)	3.745‡	0.053
	Male	1 (7.7)	6 (46.2)		
Removing side	Left	3 (60)	4 (50)		
	Right	2 (40)	4 (50)		
Pre-dissection mA		0.17 (0.05-0.50)	0.10 (0.05-0.25)	-1.266†	0.205
Intra-dissection mA		0.15 (0.05-0.40)	0.15 (0.05-0.30)	-0.246†	0.806
Post-dissection mA		0.15 (0.05-0.40)	0.25 (0.05-0.40)	-0.029†	0.977
Pre-dissection µV		223 (105-886)	118 (100-1721)	-1.126†	0.260
Intra-dissection µV		262 (105-1452)	140 (100-1257)	-1.650†	0.099
Post-dissection µV		286 (104-1480)	213 (100-812)	-0.577†	0.564
Postoperative Grade	1	2 (15.4)	8 (61.5)	5.482‡	0.035
	2	2 (15.4)	0 (0.0)		
	3	1 (7.7)	0 (0.0)		

(*) *t* value. Independent samples *t* test; (†) *Z* value. Mann Whitney *U* test; (‡) *X*² value. Fisher's exact test. *p*<0.05

Data including statistical comparison of electrical stimulation and response values of the branches before dissection, in the middle of dissection and after dissection are presented in Table 2. According to these results, a statistically significant difference was detected in the responses obtained from the cervicofacial branch before and during dissection (*p*=0.036), before and after dissection (*p*=0.036), and no difference was observed in the amount of electrical stimulation.

Demographic characteristics of the patients according to House-Brackmann staging, average threshold values and responses determined before, during and at the end of dissection are presented in Table 3. No difference was observed in the mean threshold stimulation values and responses determined before, during and at the end of dissection between patients who developed paralysis and those who did not. Comparison of average stimulation thresholds and responses according to branches and postoperative stage is given in Table 4. As a result of this analysis, no significant difference was detected in the stimulation thresholds and responses of any branch according to the postoperative stage.

As a result of the correlation analysis, no statistical correlation was found between the patients' postoperative stage and electrophysiological measurement results. Additionally, as a result of the ROC-curve analysis and logistic regression analysis, it was determined that no electrophysiological

measurement results could predict the postoperative phase (Table 5).

DISCUSSION

Nerve monitoring was first developed to monitor cranial nerve functions and integrity during skull base surgery. Intraoperative facial nerve monitoring is a method recommended for routine application in skull base, face and head and neck surgery (4,5). Studies have found that the threshold potential detected after surgery in patients using intraoperative facial nerve monitoring during facial region surgery is associated with the paralysis that develops after surgery (6,7). The rate of paralysis in any branch of the facial nerve after parotid surgery is 45-52% after partial surgery and 79% after total parotidectomy (6,8).

The predictive effect of facial nerve monitoring parameters has been demonstrated in many neurological studies (4,9,10). It has been stated that stimulation thresholds above 0.05 mA together with response levels lower than 240 µV can be used to predict paralysis lasting more than 1 year after vestibular schwannoma surgery (4). The threshold potential before dissection, which is measured during intraoperative monitoring of the facial nerve in parotid surgery and is considered normal, is 0.22 mA, and the threshold potential after dissection is 0.24 mA (6). In patients who developed early paralysis after surgery, the threshold potential was found to be higher (0.27 mA), and as a

result of ROC analysis, it was stated that if 0.25 mA was taken as the limit value, it could be used as an indicator of early paralysis with 47% sensitivity and 82% specificity (6). It has been stated in the literature that

electromyographic (EMG) potential changes detected by intraoperative continuous EMG monitoring of the facial nerve during surgery have no relationship with post-surgical facial nerve function (11,12).

Table 2: The comparison of electrical stimulus and response of the branches at the beginning, during and after the dissection

Group	Stimulated nerve branch	Variable	Median (min-max)	Z	p
PAROTID GLAND	Main truncus	Predissection mA	0.20 (0.10-0.50)	-1.289	0.197
		During dissection mA	0.15 (0.05-0.40)		
		Predissection mA	0.20 (0.10-0.50)	-0.425	0.671
		Postdissection mA	0.15 (0.10-0.40)		
		During dissection mA	0.15 (0.05-0.40)	-1.633	0.102
		Postdissection mA	0.15 (0.10-0.40)		
		Predissection µV	337.5 (186-886)	-0.169	0.866
		During dissection µV	291 (156-597)		
		Predissection µV	337.5 (186-886)	-0.700	0.484
		Postdissection µV	303 (171-635)		
		During dissection µV	291 (156-597)	-1.183	0.237
		Postdissection µV	303 (171-635)		
	Cervicofacial branch	Predissection mA	0.20 (0.05-0.40)	-1.841	0.066
		During dissection mA	0.15 (0.20-0.40)		
		Predissection mA	0.20 (0.05-0.40)	-1.342	0.180
		Postdissection mA	0.15 (0.05-0.40)		
		Intraoperative mA	0.15 (0.20-0.40)	-1.633	0.102
		Postdissection mA	0.15 (0.05-0.40)		
		Predissection µV	200 (141-662)	-2.100	0.036
		Intraoperative µV	261 (105-1452)		
		Predissection µV	200 (141-662)	-2.100	0.036
		Postdissection µV	393 (104-1480)		
		During dissection µV	261 (105-1452)	-1.120	0.263
		Postdissection µV	393 (104-1480)		
Temporofacial branch	Predissection mA	0.15 (0.15-0.40)	-0.535	0.593	
	During dissection mA	0.15 (0.13-0.40)			
	Predissection mA	0.15 (0.15-0.40)	-0.849	0.396	
	Postdissection mA	0.20 (0.13-0.40)			
	During dissection mA	0.15 (0.13-0.40)	-1.732	0.083	
	Postdissection mA	0.20 (0.13-0.40)			
	Predissection µV	202.5 (105-414)	-1.540	0.123	
	During dissection µV	234.5 (116-428)			
	Predissection µV	202.5 (105-414)	-0.560	0.575	
	Postdissection µV	207 (116-645)			
	During dissection µV	234.5 (116-428)	-0.338	0.735	
	Postdissection µV	207 (116-645)			
SUBMANDIBULAR GLAND	Marginal branch	Predissection mA	0.10 (0.05-0.25)	-1.342	0.180
		During dissection mA	0.15 (0.05-0.30)		
		Predissection mA	0.10 (0.05-0.25)	-1.342	0.180
		Postdissection mA	0.25 (0.05-0.40)		
		During dissection mA	0.15 (0.05-0.30)	-0.447	0.655
		Postdissection mA	0.25 (0.05-0.40)		
		Predissection µV	118 (100-1721)	-0.674	0.500
		During dissection µV	140 (100-1257)		
		Predissection µV	118 (100-1721)	-0.405	0.686
		Postdissection µV	213 (100-812)		
		During dissection µV	140 (100-1257)	0.000	1.000
		Postdissection µV	213 (100-812)		

Wilcoxon signed ranks test, $p < 0.05$

Table 3: Demographic data and mean stimulus and response according to grade

GROUP		GRADE 1	GRADE >1	t/ Z/ X ²	p
		Mean ± SD/ Median (min-max)/ N (%)	Mean ± SD/ Median (min-max)/ N (%)		
Age		48.50±12.47	61±8.89	-1.596*	0.139
Sex	Female	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4.550‡	0.033
	Male	7 (53.8%)	0 (0.0%)		
Removing side	Left	5 (38.5%)	2 (15.4%)	0.446‡	0.800
	Right	5 (38.5%)	1 (7.7%)		
Pre-dissection mA		0.15 (0.05-0.50)	0.20 (0.05-0.40)	-0.025†	0.980
Intra-dissection mA		0.15 (0.10-0.40)	0.15 (0.05-0.40)	-0.026†	0.979
Post-dissection mA		0.15 (0.05-0.40)	0.25 (0.05-0.40)	-0.866†	0.386
Pre-dissection µV		250 (105-886)	200 (100-1721)	-0.757†	0.449
Intra-dissection µV		259 (100-1452)	253.50 (105-1257)	-0.458†	0.647
Post-dissection µV		245 (100-1480)	393 (104-812)	-0.610†	0.542

(*) *t* value. Independent samples *t*-test; (†) *Z* value. Mann Whitney *U* test; (‡) *X*² value. Fisher's exact test. *p*<0.05

Table 4: Comparison of mean or median electrical stimulus and response values according to the branches and grade

GROUP	Stimulated nerve branch		Pre-d mA		Intra-d mA		Pre-d mV –	Pre-d mV –	Intra-d mV –		
			Pre-d mA – Intra-d mA	Post-d mA	Post-d mA	Intra-d mV	Post-d mV	Post-d mV			
	Main truncus	Grade 1	Z	-1.289	-0.425	-1.633	-0.169	-0.700	-1.183		
			p	0.197	0.671	0.102	0.866	0.484	0.237		
		Grade >1	Z	-	-	-	-	-	-		
			p	-	-	-	-	-	-		
		Parotid gland	Cervicofacial branch	Grade 1	Z	-1.342	-1.000	-1.000	-1.604	-1.604	0.000
					p	0.180	0.317	0.317	0.109	0.109	1.000
Grade >1	Z			-1.342	-1.000	-1.414	-1.214	-1.483	-1.214		
	p			0.180	0.317	0.157	0.225	0.138	0.225		
Temporofacial branch	Grade 1			Z	-0.535	-0.849	-1.732	-1.540	-0.560	-0.338	
				p	0.593	0.396	0.083	0.123	0.575	0.735	
	Grade >1	Z	-	-	-	-	-	-			
		p	-	-	-	-	-	-			
Submandibular gland	Marginal branch	Grade 1	Z	-1.000	0.000	-1.000	-0.447	-0.447	-1.000		
			p	0.317	1.000	0.317	0.655	0.655	0.317		
		Grade >1	Z	-1.000	-1.342	-1.000	-1.069	-0.535	-0.535		
			p	0.317	0.180	0.317	0.285	0.593	0.593		

Pre-d: Pre-dissection, Intra-d: Intra-dissection, Post-d: Postdissection, Wilcoxon Signed Ranks test, *p*<0.05

Table 5: ROC-curve analysis and logistic regression analysis

ROC-Curve for prediction of the postoperative grade

Variable(s)	AUC	p	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Pre-dissection mA	0.500	1.000	0.233	0.767
Pre-dissection mV	0.422	0.525	0.184	0.660
Intra-dissection mA	0.503	0.980	0.253	0.753
Intra-dissection mV	0.444	0.647	0.203	0.684
Post-dissection mA	0.594	0.446	0.337	0.850
Post-dissection mV	0.597	0.431	0.343	0.851

Logistic regression test for prediction of the postoperative grade

Variable(s)	B	Wald	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Pre-dissection mA	-0.065	0.572	0.449	0.937	0.793	1.108
Pre-dissection mV	0.003	1.955	0.162	1.003	0.999	1.008
Intra-dissection mA	-0.012	0.017	0.896	0.988	0.820	1.190
Intra-dissection mV	-0.004	1.197	0.274	0.996	0.988	1.003
Post-dissection mA	0.118	1.635	0.201	1.125	0.939	1.349
Post-dissection mV	0.003	0.944	0.331	1.003	0.997	1.010

AUC: Area under the curve

In our study, stimulation thresholds and responses to the main trunk, cervicofacial branch, temporofacial branch and marginal mandibular nerve revealed during parotid and submandibular gland surgery before, during and after dissection were measured and their relationships with post-surgical facial functions were examined. Paralysis was detected in 27.6% of the 29 branches examined. This rate is low compared to the literature (6). 62.5% of these paralysis was observed in the cervicofacial branch, 37.5% in the marginal mandibular branch, 87.5% in stage 2, 12.5% in stage 3, and all of them recovered within one month. Consistent with the literature, the average stimulation threshold was found to be between 0.17-0.25 mA (6). The responses detected after these warnings varied between 118-342 μ V. When the stimulation thresholds and responses were determined for each nerve branch before, during and after dissection were compared, no significant difference was detected in branches other than the cervicofacial branch. While no significant difference was detected in the stimulation thresholds of the cervicofacial branch, a significant increase was observed in the responses before and during dissection and before and after dissection. Unlike the literature, no difference was observed between the mean threshold stimulation values and responses determined before, during and at the end of dissection between patients who developed paralysis and those who did not, both when all data were evaluated and when individual branches were examined. As a result of the correlation analysis, no statistical correlation was found between the patients' postoperative stage and electrophysiological measurement results.

As a result of ROC-curve analysis and logistic regression analysis, unlike the literature, it was determined that no electrophysiological measurement result could predict the postoperative phase. It was thought that these results were caused by the fact that the developing paralysis was at a low stage and healed within one month.

Limitations of the study include the small number of patients and branches examined and the small number of branches that developed paralysis. In addition, as a result of superficial parotidectomy cases being included in the study and total parotidectomy patients not being included in the study due to the small number, short-term and low-grade paralysis was observed, and therefore it was thought that no predictive parameters were detected.

Conflict of interest: There is no conflict of interest between the authors.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: EC, EG, BŞ, ZŞ, NBM, BB; Analysis/Interpretation: EC, EG, BŞ, ZŞ, NBM, BB; Data Collection: EC, EG, BŞ, ZŞ, NBM, BB; Writer: EC, EG, BŞ, ZŞ, NBM, BB; Critical Review: EC, EG, BŞ, ZŞ, NBM, BB; Approver: EC, EG, BŞ, ZŞ, NBM, BB.

Support and Acknowledgment: The research is supported by University of Kırıkkale Scientific Research Project Committee (no: 2021/092).

Ethics Committee Approval: The study was approved by University of Kırıkkale Clinical Research Ethics Committee (date: 09.2021, no:09/02)

REFERENCES

1. Kinoshita I, Kawata R, Higashino M, Nishikawa S, Terada T, Haginomori SI. Effectiveness of intraoperative facial nerve monitoring and risk factors related to postoperative facial nerve paralysis in patients with benign parotid tumors: A 20-year study with 902 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48(3):361-367.
2. Albosaily A, Aldrees T, Doubi A, et al. Factors associated with facial weakness following surgery for benign parotid disease: a retrospective multicenter study. *Ann Saudi Med*. 2020;40(5):408-416.
3. Harper CM, Daube JR. Facial nerve electromyography and other cranial nerve monitoring. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(3):206-216.
4. Neff BA, Ting J, Dickinson SL, Welling DB. Facial nerve monitoring parameters as a predictor of postoperative facial nerve outcomes after vestibular schwannoma resection. *Otol Neurotol*. 2005;26(4):728-732.
5. Sajisevi M. Indications for facial nerve monitoring during parotidectomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021;54(3):489-496.
6. Haring CT, Ellsperman SE, Edwards BM, et al. Assessment of intraoperative nerve monitoring parameters associated with facial nerve outcome in parotidectomy for benign disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(12):1137-1143.
7. Eisele DW, Wang SJ, Orloff LA. Electrophysiologic facial nerve monitoring during parotidectomy. *Head Neck*. 2010;32(3):399-405.
8. Wallerius KP, Xie KZ, Lu LY, et al. Selective deep lobe parotidectomy vs total parotidectomy for patients with benign deep lobe parotid tumors. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(11):1003-1110.
9. Isaacson B, Kileny PR, El-Kashlan H, Gadre AK. Intraoperative monitoring and facial nerve outcomes after vestibular schwannoma resection. *Otol Neurotol*. 2003;24(5):812-817.
10. Faden DL, Orloff LA, Ayeni T, Fink DS, Yung K. Stimulation threshold greatly affects the predictive value of intraoperative nerve monitoring. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1265-1270.
11. Grosheva M, Klussmann JP, Grimminger C, et al. Electromyographic facial nerve monitoring during parotidectomy for benign lesions does not improve the outcome of postoperative facial nerve function: a prospective two-center trial. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2299-2305.
12. Meier JD, Wenig BL, Manders EC, Nenonene EK. Continuous intraoperative facial nerve monitoring in predicting postoperative injury during parotidectomy. *Laryngoscope*. 2006;116(9):1569-1572.

CAN YOU TELL ME ABOUT SCOLIOSIS? COMPARISON OF QUALITY, RELIABILITY, AND CONSERVATIVE TREATMENT CONTENTS OF TURKISH WEBSITES AND YOUTUBE VIDEOS ON ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS

Bana Skolyozu Anlatır mısın? Adölesan İdiopatik Skolyoz Konulu Türkçe İnternet Sayfaları ve Youtube Videolarının Kalite, Güvenilirlik ve Konservatif Tedavi İçeriklerinin Karşılaştırılması

Tuğba ARSLAN¹  Serdar ARSLAN²  Ahmet Sinan SARI³  Fatih DOĞA³ 
İbrahim Deniz CANBEYLİ⁴ 

¹ Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Science, Çankırı Karatekin University, ÇANKIRI, TÜRKİYE

² Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Faculty of Nezahat Keleşoğlu Health Science, Necmettin Erbakan University, KONYA, TÜRKİYE

³ Orthopedics and Traumatology Clinic, Konya City Hospital, KONYA, TÜRKİYE

⁴ Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: The aim of the study was to compare the quality and reliability of Turkish web pages and YouTube videos prepared for adolescent idiopathic scoliosis information. Another aim of the study was to compare whether internet pages and YouTube videos contain some features related to conservative treatment (brace and exercise).

Material and Methods: A total of 46 Turkish digital contents related to adolescent idiopathic scoliosis (23 web pages and 23 YouTube videos) were included in the study. The quality of digital content was measured according to the general quality score and reliability of the Journal of American Medical Association benchmark criteria.

Results: The general quality scores ($p=0.540$) and Journal of American Medical Association benchmark scores ($p=0.591$) of the Turkish websites and the YouTube videos related to adolescent idiopathic scoliosis were similar. However, the reliability and educational quality of Turkish websites and videos on adolescent idiopathic scoliosis were insufficient.

Conclusion: Although the Turkish website and YouTube videos on adolescent idiopathic scoliosis contain valuable information, their quality and reliability need to be increased. Video and web pages are not advantageous compared to each other in terms of educational quality. Additionally, videos and websites should include more information about the conservative treatment of adolescent idiopathic scoliosis.

Keywords: Adolescent, internet, scoliosis, spine

Amaç: Çalışmanın amacı adölesan idiopatik skolyoz bilgilendirmesi için hazırlanmış Türkçe internet sayfaları ve YouTube videolarının kalite ve güvenilirliğini karşılaştırmaktır. İnternet sayfaları ile Youtube videolarının konservatif tedavi (korse ve egzersiz) içeriklerinin karşılaştırılması çalışmanın bir diğer amacıydı.

Gereç ve Yöntemler: Adölesan idiopatik skolyoz ile ilgili toplam 46 Türkçe dijital içerik (23 web sayfası ve 23 YouTube videosu) çalışmaya alındı. Dijital içeriklerin kalitesi genel kalite skoru ve güvenilirlikleri Amerikan Tabipler Birliği Dergisi karşılaştırma kriterlerine göre ölçüldü.

Bulgular: Adölesan idiopatik skolyoz ile ilişkili Türkçe internet sayfaları ile Youtube videolarının genel kalite skorları ($p=0,540$) ve Amerikan Tabipler Birliği karşılaştırma skorları ($p=0,591$) benzerdi. Bununla birlikte adölesan idiopatik skolyoz ile ilgili Türkçe internet sayfalarının ve videolarının güvenilirlikleri ve eğitsel kaliteleri yetersizdi.

Sonuç: Adölesan idiopatik skolyoz konulu Türkçe internet sayfa ve YouTube videoları değerli bilgiler içermesine rağmen kalite ve güvenilirliklerinin artırılması gerekmektedir. Video ve internet sayfaları eğitsel kalite açısından birbirine göre avantajlı değildir. Ayrıca video ve internet sayfalarının adölesan idiopatik skolyozun konservatif tedavisi ile ilgili bilgilere daha çok yer vermesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, internet, skolyoz, omurga



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Science, Karatekin University, ÇANKIRI, TÜRKİYE

Phone / Tel: +903762189587

Received / Geliş Tarihi: 11.12.2023

PhD. Tuğba ARSLAN

Department of Occupational Therapy, Faculty of Health Science, Karatekin University, ÇANKIRI, TÜRKİYE

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

Accepted / Kabul Tarihi: 08.04.2024

INTRODUCTION

Scoliosis is 10° or more frontal plane curvature of the spine that is radiologically confirmed. The etiology of the majority (80%) of cases is unknown and is referred to as idiopathic scoliosis (1,2). Most cases of idiopathic scoliosis (80-90%) occur between the ages of 11-18 and are defined as adolescent idiopathic scoliosis. The worldwide prevalence of adolescent idiopathic scoliosis is 0.47-5.20% (3). In Turkey, this rate is reported to be 2.3% (4). Conservative and surgical treatment options are available in adolescent idiopathic scoliosis (5-8). Treatment is a long process and requires active participation and compliance of the patient and/or caregivers (9). This participation and compliance are directly related to the patients' levels of knowledge about scoliosis (10). Nowadays the internet has become the most important resource that patients and/or caregivers use to get information about scoliosis like other diseases (11,12). It has been reported that adolescent idiopathic scoliosis patients and their caregivers use Internet resources almost twice as much to understand their diagnosis compared to other orthopedic patients (12). Nevertheless, studies on scoliosis have reported that the quality and reliability of Internet-based information is not sufficient (12-15). Additionally, more studies are needed to determine whether Internet-based information can contribute to the management of the deformity, apart from simple education about scoliosis and its treatment (14). The importance of patient education in scoliosis and the transformation of the internet into a conventional information source in patient education have led to the need for studies on the accuracy and quality of internet content on scoliosis. As far as we know, the quality and reliability of Turkish websites and YouTube videos providing information about adolescent idiopathic scoliosis have not been investigated before. For these reasons, in this study, we aimed to compare the reliability and quality of websites and YouTube videos on adolescent idiopathic scoliosis. Also we aimed to examine whether web pages and YouTube videos contain information about certain features of exercise and brace treatments, which are among the conservative treatment regimens of scoliosis.

MATERIALS AND METHODS

A total of 46 digital content, including 23 web pages and 23 YouTube videos, were included in the study. The inclusion criteria were websites and YouTube videos covering the topic of adolescent idiopathic scoliosis in Turkish. Exclusion criteria; sponsored content, videos provided by sources other than YouTube, similar

content from the same source, videos describing patient experiences, those not prepared by healthcare professionals, and a Wikipedia page (12-15). Furthermore, videos shorter than 4 minutes or longer than 20 minutes were excluded as it was assumed that these videos would either not contain enough information for analysis or would be too long to attract the viewer's attention (16,17). Since public internet pages and YouTube videos were used in this study ethical approval and informed consent were not required.

The keyword 'adolescent idiopathic scoliosis' was typed in Turkish into the Google search engine on June 15, 2023. Of the first 39 Turkish web pages scanned 23 of them meeting the inclusion criteria were included in the study. Sponsored content (n=9), Wikipedia page (n=1), and similar content from the same source (n=6) were excluded. However, among the first 47 Turkish YouTube videos, 23 that met the inclusion criteria were included in the study. Similar videos from the same source (n=17), patient experience (n=3), and videos prepared by non-health care professionals (n=4) were excluded.

Outcomes

It was noted whether internet pages and YouTube videos provided information about scoliosis diagnosis, surgical treatment, brace treatment, and exercise therapy (13). In addition, the information provided by the contents about exercise and brace treatment was detailed. It was recorded whether the contents emphasized the importance of exercise therapy, whether there was a warning about the results of incorrect exercise programs, whether they gave information about the type of exercise and specific exercise approaches recommended by The International Society on Scoliosis Orthopedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT) (8). It was determined whether the contents contained information about the importance of brace treatment indication for brace treatment, how the brace should be used, and when the brace should be dropped (9).

The quality of web pages and YouTube videos was measured with the general quality score scale and recorded as the GQS. According to the general quality score scale, the content was scored between 1 and 5, and the educational quality of the content, which was not specific to scoliosis, was determined (Table 1). The higher score indicated the better quality (18). Scoring was done by each researcher separately. Researchers examined the different rated contents together and reached a consensus on a common score.

Table 1: General quality score criteria

Score	Explanation
1	Low quality; extremely improbable to provide any benefit for patients
2	Low quality, however some knowledge is available; very little utilize for patients
3	Suboptimal flow, some knowledge covered however significant issues lacking; slightly helpful for patients
4	Well quality and fluent, the most significant issues are covered; beneficial to patients
5	Superb quality and fluent; extremely helpful for patients

The accuracy and reliability of the source of web pages and YouTube videos were evaluated using the Journal of the American Medical Association (JAMA) benchmarks. These criteria are; authorship, attribution, explanation, and timeliness (Table 2) (19). Web pages and YouTube videos were given 1 point if they contained information about the criterion, and 0 if they

did not. The sum of the scores from each criterion was recorded as the JAMA score and the higher the score indicated the better the accuracy and reliability of the source. Scoring was done by each researcher separately. Researchers evaluated websites and YouTube videos with different scores together and reached a consensus on a common score.

Table 2: The Journal of American Medical Association (JAMA) benchmark criteria

Authorship	Creators and contributors, their ties, and related certification should be supplied.
Attribution	References and fountain-heads for whole context should be distinctly noted and all associated copyright knowledge listed.
Disclosure	Internet site "possession", any sponsorship, advertisement, insurance, commercial financing agreements or assist, or potency conflicts of interest must be distinctly and full revealed.
Currency	Uploaded date and updated dates of the context was should be pointed out.

Statistical analysis

The sample size was calculated using G*Power version 3.1.7 for Windows (G*Power, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) based on a calculation of the study's power to detect significant changes in GQS. This calculation was performed using the GQS of the surgery technique and exercise training variables for kyphosis reported in a study by Erdem MN and Karaca S. (20). Accordingly, a total of at least 46 items, 23 in each group, had to be included in the study (effect size=0.99, alpha=0.05, 1-beta=0.95; current power=95).

SPSS (SPSS,V20; IBM Corp) was used for data analysis. The conformity of the data to the normal distribution was examined by visual methods (histogram and qq graphs), analytical methods (Shapiro Wilk test), and coefficients of kurtosis and skewness. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation values, categorical variables as numbers (n) and percentages (%). The significance of the difference between two means test was used to compare data that met the parametric test assumptions. Differences between categorical variables were determined by Chi-square analysis.

RESULTS

The occupational distribution of the examined websites and YouTube video creators are given in Figure 1. Among the YouTube videos (n=23) and web pages (n=23) included in the study, the number of videos and web pages providing information about the definition (p=1.00), diagnosis (p=0.381) and surgery (p=0.127) of scoliosis were similar (Table 3). JAMA (p=0.591) and GQS (p=0.540) scores of the YouTube videos and web pages included in the study were similar (Figure 2).

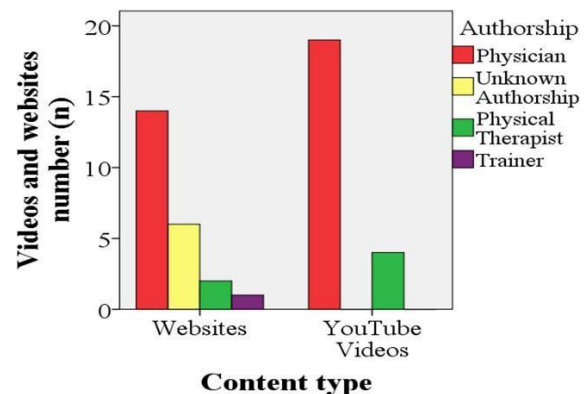


Figure 1: Occupation distribution of content creators

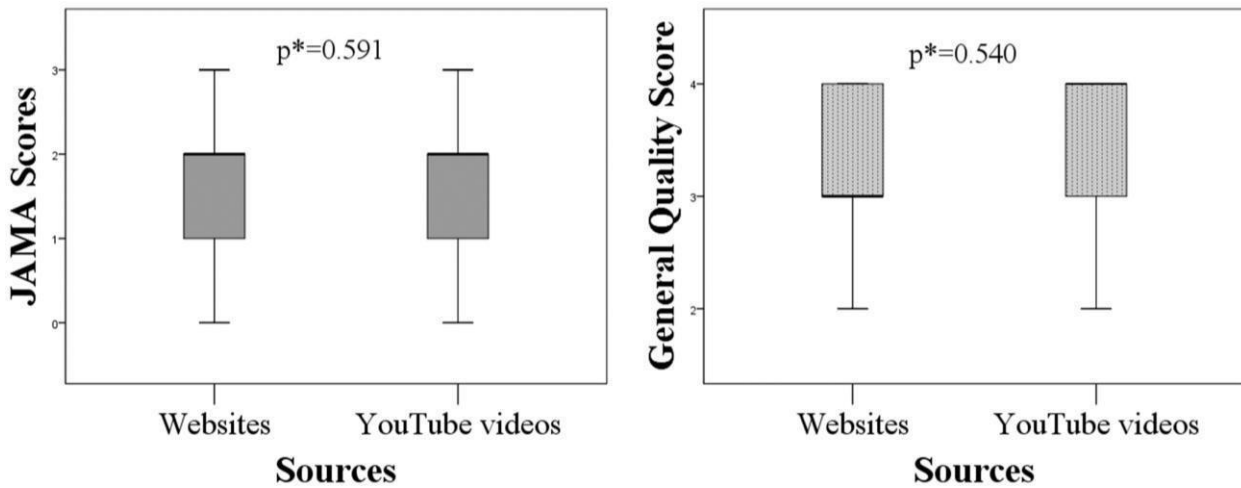


Figure 2: General quality and JAMA scores of content

The number of web pages and YouTube videos emphasizing the role of exercise therapy in adolescent idiopathic scoliosis was similar ($p=0.555$). The number of YouTube videos explaining the importance of exercise in scoliosis was more than the number of internet pages ($p=0.001$). However, the number of web pages stating that improperly planned exercise approaches may be harmful was higher than the number of YouTube videos ($p=0.020$) (Table 3). In addition, while all scoliosis-specific exercise approaches recommended by SOSORT were included in 1 (7.7%) of the web pages, only the Schroth method was

mentioned in 8 (61.5%) and none of them were mentioned in 4 (30.8%). While the Schroth method was mentioned in 5 (45.5%) of YouTube videos, none were mentioned in 6 (54.5) (Table 3).

The number of internet pages including information about brace treatment for adolescent idiopathic scoliosis was higher than the number of YouTube videos ($p=0.017$) (Table 3). However, the importance of the brace was emphasized in all of the YouTube videos including information about the brace, and in 9 (52.9%) of the internet pages ($p=0.013$) (Table 3).

Table 3: Distribution of the contents according to the information they cover

	YouTube video (n=23)		Web site (n=23)		p ^x
	Information available n (%)	No information n (%)	Information available n (%)	No information n (%)	
Definition	23 (100)	0 (0)	23 (100)	0 (0)	1.000
Diagnosis	19 (82.6)	4 (17.4)	21 (91.3)	2 (8.7)	0.381
Surgery	12 (52.2)	11 (47.8)	17 (73.9)	6 (26.1)	0.127
Exercise	11 (47.8)	12 (52.2)	13 (56.5)	10 (43.5)	0.555
The importance of exercise	10 (90.1)	1 (9.1)	3 (23.1)	10 (76.9)	0.001
Exercise attention	1 (9.1)	10 (90.1)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.020
Exercise type	3 (27.3)	8 (72.7)	3 (23.1)	10 (76.9)	0.813
Specific exercise recommendation	5 (45.5)	6 (54.5)	9 (69.2)	4 (30.8)	0.239
Brace	9 (30.1)	14 (60.9)	17 (73.9)	6 (26.1)	0.017
The importance of the brace	9 (100)	0	9 (52.9)	8 (47.1)	0.013
Brace usage	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (52.9)	8 (47.1)	0.340
When to use a brace	8 (88.9)	1 (11.1)	12 (70.6)	5 (29.4)	0.292
When to leave the brace	0 (0)	9 (100)	3 (17.6)	14 (82.4)	0.180

p^x: Chi-square test

DISCUSSION

The aim of the study was to compare the JAMA and GQS scores of websites and YouTube videos on adolescent idiopathic scoliosis. In addition, another aim of the study was to examine whether the contents include certain features of exercise and brace that can be included in the treatment plan for adolescent idiopathic scoliosis. The Turkish YouTube videos and websites included in the study were of low quality and limited reliability. However, the video and web pages did not contain sufficient information about the conservative treatment of scoliosis (exercise and brace).

Studies conducted from the beginning of the 2000s, when the prevalence of internet use began to increase, have reported that the quality of digital content dealing with scoliosis is poor (12-15). Rudisill et al reported that the GQS of pediatric scoliosis YouTube videos uploaded from different sources ranged from 1.3 ± 0.5 to 2.2 ± 1.1 (15). The GQS of the websites and YouTube videos dealing with adolescent idiopathic scoliosis were similar according to the results of this study. However, the GQS scores of both websites and YouTube videos in this study showed that the quality of the scoliosis-related content was low and this result supports the information in the literature that the educational quality of internet resources on scoliosis is low. In addition current study results can make an additional contribution to the literature because it shows that the content of adolescent idiopathic scoliosis of two different digital platforms is not superior to each other in terms of quality.

Reliability and accuracy are the most important concerns about health-themed internet content, and studies show that the reliability and accuracy of internet content describing different health topics are insufficient (20). However, according to the results of the limited number of studies, the reliability of internet content about scoliosis is also weak. Staunton et al reported the mean JAMA score of videos dealing with scoliosis as 1.32 ± 0.467 (14). Rudisill et al reported that the JAMA score of pediatric scoliosis videos from different sources ranged from 0.3 ± 0.5 to 1.8 ± 1.0 (15). In this study, it was seen that the JAMA scores of both the internet pages and YouTube videos prepared for information on adolescent idiopathic scoliosis were low.

Conservative treatment (scoliosis-specific exercise and brace), along with surgery, is one of the two main options for the treatment of adolescent idiopathic scoliosis patients (5-8). There are many studies showing that the progression of the Cobb angle can be stopped or even reduced with conservative treatment (5,7,21). However, our results show that there is not enough information about the conservative treatment of adolescent idiopathic scoliosis in Turkish YouTube videos and websites. Moreover, the differences between videos and web pages in this study also reveal that the

information given is presented randomly, without a certain order and flow. This may be due to the professional profiles of those who prepared the videos and websites included in the study, not paying enough attention to the conservative treatment of adolescent idiopathic scoliosis, or neglecting the multidisciplinary team approach (22,23).

It is known that brace treatment is an effective treatment option in patients with adolescent idiopathic scoliosis with brace indication, but to our best knowledge, there is no study investigating whether the information provided by internet content about scoliosis brace is sufficient before (21). In this study; the number of internet pages giving information about the use of braces in adolescent idiopathic scoliosis was higher than the number of YouTube videos. The number of YouTube videos and web pages discussing the brace being an effective treatment option was equal. However, although it contains some information about the brace, the number of internet pages that did not emphasize the importance of brace use was more than the number of YouTube videos. It can be said that the YouTube videos and web pages included in the study lack sufficient information about brace and the existing information does not have a regular flow. In the future, based on this result the creation of more comprehensive content on brace use may contribute to the treatment of scoliosis. Because emphasizing the importance of regular use of the brace in patients with adolescent idiopathic scoliosis, specifying who it is indicated for, explaining how it should be used, and when it should be discontinued may increase patients' compliance with the use of braces (5). Although the level of evidence is not as strong as bracing and surgical treatment, exercise approaches have both psychological and physiological potential benefits in the treatment of scoliosis (6). The inclusion of three-dimensional exercise methods, especially recommended by SOSORT, in the treatment plan may limit or reduce the increase in the curve degree (7). SOSORT recommends DoboMEd, Schroth, Side Shift, and Scientific Exercise Approach to Scoliosis for the conservative treatment of scoliosis (8). According to the results of this study, about half of both websites and YouTube videos did not include any information about scoliosis exercises. The number of YouTube videos explaining the importance of exercise in the treatment plan was more than the number of internet pages providing information on this subject. However, the number of web pages that mentioned the possible negative consequences of incorrect exercise practices was more than the number of YouTube videos. All of the scoliosis-specific exercise approaches were mentioned in only one of the videos and web pages reviewed. The most emphasized specific exercise approach (in 5 videos and 9 websites) was the Schroth

method. The lack of awareness of health professionals about scoliosis-specific exercise methods and/or their negative perspective on these exercise methods may have caused the content examined to be insufficient in this regard.

The study has some limitations. The dynamic nature of the internet and social media platforms is the most important limitation of the study. The videos uploaded or the web pages prepared after the study limits the interpretation of the study results. Another limitation is that only web pages and YouTube videos are included in the study. However, today, information can be shared not only on internet pages or YouTube but also on many other social media platforms and networks. This situation restricts the results of the study to form a general opinion. Another limitation of the study is that the search was conducted only with the term 'adolescent idiopathic scoliosis'. Data available from videos accessible with other keywords, such as 'curvature of the spine' and 'scoliosis deformity in children', could have influenced the results of the current study.

Although web pages and YouTube videos contain valuable information on adolescent scoliosis, health professionals should be encouraged to increase the quality and reliability of relevant resources. However, it is recommended that the contents provide more information about specific exercise approaches and braces which have evidence of positive effects on the conservative treatment of adolescent idiopathic scoliosis. In addition, a multidisciplinary team should prepare the content to increase the quality of internet pages and YouTube videos and to enrich the information they include.

Conflict of Interest: No conflict of interest.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: TA, SA, İDC; Analysis/Interpretation: TA, SA, ASS; Data Collection: TA, SA, FD; Writer: TA, SA; Critical Review: FD, ASS, İDC; Approver: TA, SA, FD, ASS, İDC.

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

Ethics Committee Approval: Not applicable.

REFERENCES

1. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, et al. 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis Spinal Disord.* 2018;13(1):1-48.
2. Labelle H, Richards SB, De Kleuver M, et al. Screening for adolescent idiopathic scoliosis: An information statement by the scoliosis research society international task force. *Scoliosis.* 2013;8(1):1-6.
3. Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop.* 2013;7(1):3-9.
4. Yılmaz H, Zateri C, Ozkan AK, Kayalar G, Berk H. Prevalence of adolescent idiopathic scoliosis in Turkey: An epidemiological study. *Spine J.* 2020;20(6):947-955.
5. Dolan LA, Donzelli S, Zaina F, Weinstein SL, Negrini S. Adolescent idiopathic scoliosis bracing success is influenced by time in brace: Comparative effectiveness analysis of BraIST and ISICO cohorts. *Spine.* 2020;45(17):1193-1199.
6. Gámiz-Bermúdez F, Obrero-Gaitán E, Zagalaz-Anula N, Lomas-Vega R. Corrective exercise-based therapy for adolescent idiopathic scoliosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2022;36(5):597-608.
7. Schreiber S, Parent EC, Hill DL, Hedden DM, Moreau MJ, Southon SC. Patients with adolescent idiopathic scoliosis perceive positive improvements regardless of change in the Cobb angle—Results from a randomized controlled trial comparing a 6-month Schroth intervention added to standard care and standard care alone. SOSORT 2018 Award winner. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):319.
8. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis.* 2012;7(1):1-35.
9. Negrini S, Grivas TB, Kotwicki T, Rigo M, Zaina F, international Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT). Guidelines on “standards of management of idiopathic scoliosis with corrective braces in everyday clinics and in clinical research”: SOSORT consensus 2008. *Scoliosis.* 2009;4:2.
10. de Vries U, Hampel P, Petermann F. Patient education programs in child and adolescent rehabilitation. *Die Rehabilitation.* 2017;56(2):103-108.
11. Kanchan S, Gaidhane A. Social media role and its impact on public health: A narrative review. *Cureus.* 2023;15(1):e33737.
12. Lysenko M, Law P, Jarvis J, Wright JG. Improving education and coping of scoliosis patients undergoing surgery, and their families, using e-health. *J Child Orthop.* 2016;10(6):673-683.
13. Mathur S, Shanti N, Brkarcic M, et al. Surfing for scoliosis: The quality of information available on the Internet. *Spine.* 2005;30(23):2695-2700.
14. Staunton PF, Baker JF, Green J, Devitt A. Online curves: A quality analysis of scoliosis videos on YouTube. *Spine.* 2015;40(23):1857-1861.
15. Rudisill SS, Saleh NZ, Hornung AL, et al. YouTube as a source of information on pediatric scoliosis: A reliability and educational quality analysis. *Spine Deform.* 2023;11(1):3-9.
16. Shungu N, Haley SP, Berini CR, Foster D, Diaz VA. Quality of YouTube videos on prostate cancer screening for black men. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(4):724-731.
17. Cinar C. A Comparison of the quality and reliability of YouTube videos uploaded by healthcare professionals about scoliosis in the past decade. *Cureus.* 2023;15(9):e44830.
18. Singh AG, Singh S, Singh PP. YouTube for information on rheumatoid arthritis—a wakeup call?. *J Rheumatol.* 2012;39(5):899-903.
19. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewer—Let the reader and viewer beware. *JAMA.* 1997;277(15):1244-1245.
20. Erdem MN, Karaca S. Evaluating the accuracy and quality of the information in kyphosis videos shared on YouTube. *Spine.* 2018;43(22):E1334-1339.

21. El Hawary R, Zaaroor-Regev D, Floman Y, Lonner BS, Alkhalife YI, Betz RR. Brace treatment in adolescent idiopathic scoliosis: Risk factors for failure - A literature review. *Spine J.* 2019;19(12):1917-1925.
22. Ridderbusch K, Spiro AS, Kunkel P, Grolle B, Stücker R, Rupprecht M. Strategies for treating scoliosis in early childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(22):371-376.
23. Negrini, S. Approach to scoliosis changed due to causes other than evidence: patients call for conservative (rehabilitation) experts to join in team orthopedic surgeons. *Disabil Rehabil.* 2008;30(10):731-741.

GÖĞÜS AĞRISI ŞİKÂYETİ İLE ÇOCUK KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Assessment of Patients Admitted to Pediatric Cardiology Department with The Complaint of
Chest Pain*

Osman Fırat ÇALIŞKAN¹  Ufuk Utku GÜLLÜ²  Şeyma DEMİRAY GÜLLÜ³ 

¹ Hatay Defne Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, HATAY, TÜRKİYE

² Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, HATAY, TÜRKİYE

³ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, HATAY, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Hastanemiz çocuk kardiyoloji polikliniğine direkt başvuran ve diğer birimlerden tarafımıza elektif şartlarda yönlendirilen çocukların etiyolojik değerlendirilmesi ve sınıflandırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'ne Haziran 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran 10-18 yaş aralığındaki 72 çocuk geriye dönük değerlendirildi. Dış merkezden, acil servisten ve genel çocuk polikliniği tarafından değerlendirilen ve elektif şartlarda polikliniğimize ayakta yönlendirilen çocuklar çalışmamıza dâhil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 10-18 arasında değişen toplam 72 çocuk alındı. Çocukların 38'i erkek (%52.8), 34'ü kız (%47.2) olarak saptandı. Çocukların yaş ortalaması 14.01±2.50 yıl görüldü. Çocukların 49'u (%68.1) polikliniğimize direkt başvuru yaparken, 19'u (%26.4) genel poliklinikte ve 4'ü (%5.6) acil serviste değerlendirildikten sonra elektif şartlarda tarafımıza yönlendirilip başvuru yaptığı görüldü. Başvuran çocuklar göğüs ağrısı nedenlerine bağlı olarak sınıflandırıldı. En sık göğüs ağrısı nedeni %41.7 sıklığı ile "idiopatik" olarak saptanırken, "kardiyak sebepler" %8.3 oranında görüldü.

Sonuç: Göğüs ağrısı, çocukluk çağında görülen hastaneye sık başvuru nedenlerinden biridir. Pediatrik yaş grubunda göğüs ağrısı etiyolojisinde kardiyak nedenler az sıklıkta görülmekle beraber, göğüs ağrısı etiyolojisinde dikkatli olunması gereken durumlar odaklanmıştır.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate and classify the etiology of children directly admitted to our hospital's pediatric cardiology outpatient clinic and referred to us from other units under elective conditions.

Material and Methods: 72 children aged 10-18 who applied to the Pediatric Cardiology outpatient clinic of Hatay Mustafa Kemal University Hospital between June 2022 and September 2023 due to chest pain were evaluated retrospectively. Children who had an external center evaluated, the emergency department, and the general pediatric clinic and who were referred to our outpatient clinic under elective conditions were included in our study.

Results: A total of 72 children aged between 10 and 18 were included in the study. 38 children were boys (52.8%) and 34 were girls (47.2%). The average age of the children was 14.01±2.50 years. While 49 (68.1%) of the children applied directly to our polyclinic, 19 (26.4%) were evaluated in the general polyclinic and 4 (5.6%) were referred to us under elective conditions after being evaluated in the emergency department. Children presenting were classified depending on the cause of chest pain. The most common cause of chest pain was determined to be "idiopathic" with a frequency of 41.7%, while "cardiac causes" was seen at a rate of 8.3%.

Conclusion: Chest pain is one of the common reasons for hospital admission in childhood. Although cardiac causes are less common in the etiology of chest pain in the pediatric age group, situations that require caution in the etiology of chest pain are focused on.

Anahtar Kelimeler: Kardiyoloji, göğüs ağrısı, pediatrik

Keywords: Cardiology, chest pain, pediatrics



Yazışma Adresi / Correspondence:
Hatay Defne Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, HATAY, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905307650534
Geliş Tarihi / Received: 13.12.2023

Dr. Osman Fırat ÇALIŞKAN
E-posta / E-mail: osmanfrc@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 11.06.2024

GİRİŞ

Göğüs ağrısı çocukluk çağında yaygın olarak görülen şikâyetlerden biridir. Gerek kardiyoloji polikliniklerine, gerekse genel çocuk polikliniği ve çocuk acil servislerine sık başvuru sebebidir. Yetişkin göğüs ağrısı nedenlerinin aksine, çocuklardaki göğüs ağrısı etiyojisi nadiren kardiyak sebeplerden (%1-5) kaynaklanmaktadır (1). Çocuklarda kardiyak nedenler daha az sıklıkta görülmesine rağmen, ailelerin ve birinci basamak hekimlerinin kaygıları nedeniyle hastaların çoğu çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmektedir (2). Göğüs ağrısı gelişen çocuklar, göğüs ağrısı nedeniyle acil servise veya kapsamlı kalp muayenesi için çocuk kardiyoloji polikliniğine başvurabilmektedir. Tanı yöntemleri ile sık görülen göğüs ağrısı nedenlerini araştırmak, çocuklarda ve ebeveynlerdeki kaygıyı azaltmak için önemlidir (3).

Göğüs ağrısı ile başvuran hastanın değerlendirilmesinde, öyküde ağrının şeklinin sorgulanması önemlidir. Ağrının akut olarak (ilk 48 saat) başlaması; pnömoni, astım, pnömotoraks gibi hastalıklar ile birlikte kardiyak aritmiler gibi organik sebepleri düşündürmektedir. Egzersiz ilişkili astıma bağlı gelişen göğüs ağrısı, yaygın ve sıkıştırıcı olması nedeniyle ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Kronik göğüs ağrılarının ise psikolojik veya idiyopatik olduğu düşünülmektedir. İskemik ağrılarının lokalizasyonu zor olduğundan dolayı, lokalize ağrı şeklinde tariflenen göğüs ağrılarında etiyojinin genellikle göğüs duvarı ve plevra kaynaklı olduğu düşünülmektedir (4).

2011 yılında yapılan bir çalışmada, çocuklarda göğüs ağrısı tanısında ekokardiyografi (EKO) kullanımı araştırılmış; öykü, fizik muayene ve elektrokardiyografiye (EKG) dayalı tanı yöntemleri geliştirilmiştir (5). Günümüzde miyokardiyal enzim testleri de, göğüs ağrısı etiyojisini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle miyokardiyal hasar yapan miyokardit gibi hastalıkları dışlayabilmek için miyokardiyal enzim testleri kullanılmaktadır (3).

Bu çalışmada, göğüs ağrısı nedeniyle çocuk kardiyoloji polikliniğine ayaktan başvuran hastaların göğüs ağrısı nedenleri değerlendirilerek, literatürde yer alan diğer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

Çalışmaya, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'ne Haziran 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle çocuk kardiyoloji polikliniğine ayaktan başvuran 10-18 yaş aralığındaki çocuklar dâhil edilmiştir. Dış merkezden, acil servisten ve genel çocuk polikliniği tarafından yönlendirilen çocuklar çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'nden girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 04/12/2023 tarih ve 03 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çocukların dosyaları geriye dönük tarandı. Çocukların dijital dosyalarından anamnez bilgileri, sistemik muayene bulguları incelendi. Hastaların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) parametrelerine göre oksolojik hesaplamaları yapıldı. Hastaların tamamı, öykü ve fizik muayene, EKO ve EKG ile çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Çalışmaya bilinen kalp hastalığı olanlar hastalar dâhil edilmemiştir. Çocuklar, çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş olup, telekardiyografi (TELE), EKG bulguları ve laboratuvar tetkikleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

Kardiyak neden tespit edilen hastalardan yatış gereksinimi olan hastaların ilgili birimlere yatışı yapıldı, diğer hastalar ise Çocuk Kardiyoloji polikliniği tarafından yakın izleme alındı.

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences - IBM®) kullanılarak yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

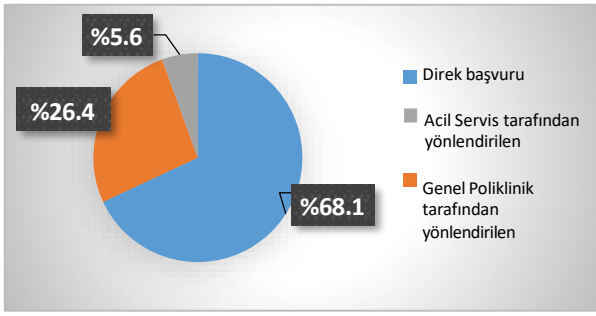
Çalışmaya yaşları 10-18 arasında değişen toplam 72 çocuk alındı. Çocukların 38'i erkek (%52.8), 34'ü kızdı (%47.2). Çocukların yaş ortalaması 14.01±2.50 yıldır. görüldü. Çocukların cinsiyete göre ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Başvuran çocukların demografik özellikleri

	Erkek	Kız
n (%)	38 (52.8)	34 (47.2)
Yaş (yıl)	13.18±2.68	14.94±1.92
Ağırlık (kg)	45.99±14.46	53.87±12.48
Ağırlık SDS	-0.21±1.07	0.09±1.35
Boy (cm)	154.13±15.07	159.09±10.41
Boy SDS	0.10±1.20	0.04±1.33
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	19.06±4.29	21.11±3.82
Vücut Kitle İndeksi SDS	-0.38±1.29	0.04±1.35

SDS: Standart deviasyon skoru

Başvuran çocukların, kronik hastalıkları sorgulandığında, 4 çocukta kronik hastalık saptandı. Bir hastada astım, bir hastada FMF, bir hastada hipotiroidi ve bir hastada talasemi minör mevcuttu. Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran çocukları yönlendiren birimler dikkate alındığında, çocukların 49'u (%68.1) polikliniğimize direk başvuru yaparken, 19'u (%26.4) genel poliklinikte ve 4'ü (%5.6) acil serviste değerlendirildikten sonra elektif şartlarda tarafımıza yönlendirildiği görüldü (Şekil 1).



Şekil 1: Çocukların başvuru şekli

Çocukların göğüs ağrısının başlama zamanı, şekli, lokalizasyonu ve eforla birlikteliği değerlendirildi (Tablo 2). Polikliniğimize başvuran çocuklarının 25'inin (%34.7), 1 ay ile 6 ay arasında ağrısının olduğu görülmüştür. Ağrı şekli olarak en fazla batıcı tarzda 44 çocuk (%61.1) olduğu görülmüştür. Yaygın göğüs ağrısı tarifleyen 24 çocuk (%33.3) görülmüştür. Ağrının eforla ilişkisi sorgulandığında, eforla ağrısının arttığını belirten 43 çocuk (%59.7) olduğu görülmüştür.

Tablo 2: Başvuran hastaların göğüs ağrısı özellikleri

	n	%
Başlama Zamanı	72	100
<48 saat	4	5.6
>48 saat-7 gün	7	9.7
>7 gün-1 ay	17	23.6
>1 ay-6 ay	25	34.7
>6 ay	19	26.4
Şekli	72	100
Sıkıştırıcı / Baskılayıcı	24	33.3
Batma tarzında	44	61.1
Yanma	4	5.6
Lokalizasyonu	72	100
Yaygın	24	33.3
Tek taraflı	25	34.8
Noktasal	23	31.9
Eforla İlişkisi	72	100
Efor ile artan ağrı	43	59.7
Efor ile değişmeyen ağrı	29	40.3

Başvuran hastaların tamamı EKO ile değerlendirildi. Gerekli görülen durumlarda TELE çekildi ve laboratuvar tetkikleri alındı. Çocuklardan 3'üne (%4.2) TELE çekildi (tamamı normal). Çocukların 20'sine (%27.8) kan tetkikleri yapıldı. Kan tetkiki alınan bir (%1.3) çocukta kardiyak belirteçlerden troponin I değerinin pozitif olduğu görüldü ve klinik olarak viral miyokardit düşündürülen bulguları olması nedeniyle hastaneye yatışı yapıldı. Diğer 19 çocuğun kardiyak belirteçleri (CK, CK-MB, troponin I) normal aralıklarda görüldü. EKG ile değerlendirilen 72 çocuğun bir tanesinde (%1.3) geniş QRS görüldü. EKO çekilen

çocukların 14'ünde (%19.4) patoloji saptanmıştır. EKO'da saptanan patolojiler Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3: Patoloji saptanan hastaların EKG ve EKO bulguları

	Saptanan Patoloji n (%)
EKG	
Geniş QRS	1 (1.4)
EKO	
MVP	2 (2.8)
MVP, Eser MY	3 (4.2)
Hafif AY	1 (1.4)
MVP, TVP, Multiple Sekundum ASD	1 (1.4)
Hafif MY	1 (1.4)
MVP, Eser MY, Midmuskuler VSD	1 (1.4)
MVP, Hafif MY	1 (1.4)
MVP, Eser MY, TVP	1 (1.4)
MVP, TVP	1 (1.4)
MVP, TVP, Hafif MY	1 (1.4)
PMO VSD	1 (1.4)

MVP: Mitral valv prolapsusu, MY: Mitral yetmezlik, AY: Aort yetmezliği, TVP: Triküspit valv prolapsusu, ASD: Atrial septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, PMO VSD: Perimembranöz outlet ventriküler septal defekt

Başvuran çocuklar göğüs ağrısı nedenlerine bağlı olarak sınıflandırıldı. En sık göğüs ağrısı nedeni %41.7 sıklığı ile "idiopatik" olarak saptanırken, "kardiyak sebepler" %8.3 oranında görüldü. (Tablo 3).

Tablo 4 : Göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastaların etiyoloji sınıflandırması

	n	%
İdiopatik	30	41.7
Kas - İskelet sistemi patolojileri	17	23.6
Solunum sistemi patolojileri	13	18
Psikiyatrik sebepler	4	5.6
Kardiyak sebepler	6	8.3
MVP	5	6.9
Miyokardit	1	1.4
Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)	1	1.4
Göğüs duvarı defektleri	1	1.4
Toplam	72	100

TARTIŞMA

Çocuklarda göğüs ağrısı, baş ağrısı ve kas-iskelet sistemi ağrılarında sonra en sık görülen ağrı tipidir. Göğüs ağrısı, 10-21 yaş aralığında sıklıkla görülmektedir. Yapılan birden çok çalışmada, göğüs ağrısı etiolojisinde organik nedenlerin çocuklarda daha nadir görüldüğü saptanmıştır (6). Çalışmamızda başvurular cinsiyete göre değerlendirildiğinde, cinsiyet dağılımı literatürle uyumlu görülmüştür (6,7). Başvuran erkek hastaların yaş ortalaması 13.18±2.68 yıl görülürken, kız hastaların yaş ortalaması 14.94±1.92 yıl görülmüştür. Kız çocuklarında yaş ortalamasının yüksek olması, adölesan dönemde psikojenik kaynaklı göğüs ağrısının daha sık görülmesi ile açıklanabilir (8).

Çocuklarda kardiyak nedenli göğüs ağrısının nadir görülmesine rağmen, göğüs ağrısına ilişkin endişeleri azaltmak için hastalar çocuk kardiyoloji bölümüne danışılmaktadır (9). Göğüs ağrısı olan çocukların aileleri, ağrı şikâyetinin ardından çocuk kardiyoloji poliklinikleri dışında acil servis ve genel çocuk polikliniklerine başvurumaktadırlar. Çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastaların 23'ünün (%32), başka birimlerde değerlendirilip elektif şartlarda tarafımıza yönlendirildiği saptanmıştır.

48 saat içinde başlayan, sıkıştırıcı/baskılayıcı tarzda olan göğüs ağrıları, kardiyak nedenli göğüs ağrıları açısından değerlendirilmelidir. Batıcı tarzda, lokalize edilebilen ve pozisyona bağlı ağrılar ise kardiyak olmayan sebepler açısından araştırılmalıdır (10).

Hastaların çoğunlukla kronik göğüs ağrısı tarif etmesi, batıcı tarzda göğüs ağrısı başvurularının daha fazla olması, literatür ile uyumlu olarak kardiyak nedenli göğüs ağrılarının nadir görüldüğünü desteklemektedir. Göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda, miyokardit ve perikardit ayırıcı tanısı akılda tutulmalıdır. Miyokardit hafif göğüs ağrısı ile başlayıp ani ölüme sebep olabilmektedir. Daha önceden sağlıklı pediatrik hastalarda kalp yetmezliğinin en sık nedeni olan miyokardit, dikkate alınması gereken bir tanıdır. Perikardit ise akut ve kronik seyirli olabilir. Genellikle prognozu iyi seyirlidir. Kardiyak tamponad gelişmesi açısından mutlaka değerlendirilmelidir (11). Mitral valv prolapsusu (MVP), göğüs ağrısına neden olabilecek yapısal bir sorundur. Çocuklarda ve ergenlerde göğüs ağrısının en sık neden olduğu yapısal kalp sorunudur (12). Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle akdeniz bölgesindeki ülkelerde yaşayan insanlarda görülen otozomal resesif görülen bir hastalıktır. AAA'da plevral ve perikardiyal tutulum görülmektedir. Hastalar plevral veya perikardiyal tutulum olması halinde göğüs ağrısı nedeniyle sağlık kurumlarına başvurumaktadır (13). Çalışmamızda hastalar ayırıcı tanılar için EKG ve EKO ile değerlendirildikten sonra etiyojik olarak sınıflandırıldı. Yapısal kalp anomalilerinden MVP ve klinik olarak miyokardit bulguları olan hastalar kardiyak

etiyojiye neden olan göğüs ağrıları olarak sınıflandırıldı. Hastaların öyküsü, fizik muayenesi, vital bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde en sık göğüs ağrısı nedeni "idiyopatik" olarak saptandı. Etiyoloji olarak "kardiyak sebepler" ise tüm başvurular içinde %8.3 olarak görüldü. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kardiyak nedenli göğüs ağrısı oranı %0.3 ile %17.5 arasında değiştiği görülmüştür (6,9,14). Çalışmamızda kardiyak nedenli göğüs ağrısının pediatrik hastalarda %8.3 sıklıkta görülmesi literatür ile uyumlu görüldü. EKO ile MVP saptanan 11 hasta değerlendirildiğinde, 3 hasta kostokondrit ile uyumlu görüldü. 3 hastanın ise egzersiz ilişkili astım ile ilişkili göğüs ağrısı olduğu düşünüldü. EKO'da MVP saptanan 6 hastanın öyküsü, fizik muayenesi ve vital bulguları değerlendirildiğinde, göğüs ağrısı etiyojilerinin farklı olduğu saptandı. Sonuç olarak, pediatrik yaş grubunda görülen göğüs ağrılarında, hastadan alınan anamnez, fizik muayene ve vital bulgular etiyojinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Miyokardit gibi hayatı tehdit eden kardiyak sebeplerin bilinmesi, akut başlayan göğüs ağrılarında ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Kardiyak belirteçler tek başına etiyojinin saptanmasında yeterli değildir. Öykü, fizik muayene, vital bulguların değerlendirilmesi ve EKG, EKO gibi yardımcı tetkikler ile aritmi ve yapısal kalp anomalilerinin değerlendirilmesi, göğüs ağrısının altında yatan nedeni saptamak için genellikle yeterli olmaktadır.

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

Yazar Katkı Oranları: Ana fikir/planlama: OFÇ, UUG; Analiz-yorum: OFÇ; Veri sağlama: UUG, ŞDG; Yazım: OFÇ, ŞDG; Gözden geçirme ve düzeltme: OFÇ, UUG, ŞDG; Onaylama: OFÇ, UUG, ŞDG

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'nden girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 04/12/2023 tarih ve 03 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Chen L, Duan H, Li G, Li X. The etiology of chest pain in children admitted to cardiology clinics and the use echocardiography to screen for cardiac chest pain in children. *Front Pediatr.* 2022;10:882022.
- Hanson CL, Hokanson JS. Etiology of chest pain in children and adolescents referred to cardiology clinic. *WMJ.* 2011;110(2):58-62.
- Chen L, Duan H, Li X, et al. The causes of chest pain in children and the criteria for targeted myocardial enzyme testing in identifying the causes of chest pain in children. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:582129.

4. Unver G, Sert A. Göğüs ağrısı olan çocuk ve adölesanlarda güncel yaklaşım. *Chron of Precis Med Res.* 2021;2(2):40-46.
5. Friedman KG, Kane DA, Rathod RH, et al. Management of pediatric chest pain using a standardized assessment and management plan. *Pediatrics.* 2011;128(2):239-245.
6. Öztürk K, Çetin İİ, Ekici F, Kocabaş A, Şaylı TR. Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran çocukların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2015;9(4):248-253.
7. Kervancıoğlu M, Devecioğlu C, Okur N. Çocuk kardiyojisi polikliniğine göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Med J.* 2005;32:196-200.
8. Cava JR, Sayger PL. Chest pain in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(6):1553-1568.
9. Sert A, Aypar E, Odabas D, Gokcen C. Clinical characteristics and causes of chest pain in 380 children referred to a paediatric cardiology unit. *Cardiol Young.* 2013;23(3):361-367.
10. Fass R, Eslick GD. Chest pain. *Pract Gastroenterol Hepatol: Esophagus and Stomach: Esophagus and Stomach.* 2010:165-175.
11. Durani Y, Giordano K, Goudie BW. Myocarditis and pericarditis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(6):1281-1303.
12. Evangelista JA, Parsons M, Renneburg AK. Chest pain in children: Diagnosis through history and physical examination. *J Pediatr Health Care.* 2000;14(1):3-8.
13. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):4774-4798.
14. Güvenç O, Kaya F, Arslan D, Çimen D, Oran B. Göğüs ağrısı olan 441 çocuk hastanın değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg.* 2014;30(4):159-161.

COMPARATIVE EVALUATION OF ARTICULAR EMINENCE INCLINATION AND MANDIBULAR CONDYLE FRACTAL DIMENSIONS OF DIFFERENT TYPES OF EDENTULISM

Farklı Dişsizlik Türlerindeki Mandibuler Kondil Fraktal Boyutları ve Artiküler Eminens Eğimlerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Mehmet Fatih ŞENTÜRK¹  Emine Şebnem KURSUN ÇAKMAK²  Seval BAYRAK³ 
Beste İNCEOĞLU⁴  Handan ANKARALI⁵ 

- ¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Ankara Yıldırım Beyazıt University, ANKARA, TÜRKİYE
² Department of Oral and Maxillofacial Radiology Faculty of Dentistry, Ankara Yıldırım Beyazıt University, ANKARA, TÜRKİYE
³ Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Bolu Abant İzzet Baysal University, BOLU, TÜRKİYE
⁴ Ministry of Health, Department of Health Quality, Accreditation and Employee Rights ANKARA, TÜRKİYE
⁵ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University, İSTANBUL, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: To estimate if a correlation exists between edentulousness type and changes in the articular eminence inclination (AEI) and to compare these data with the trabecular structure of the mandibular condyle using fractal analysis.

Material and Methods: A total of 88 panoramic radiographs and 176 temporomandibular joints (TMJ) of four groups (n=22), which were divided according to dental status, were evaluated according to the AEI and fractal dimensions (FD) of the temporomandibular joints by one radiologist using the ImageJ (National Institutes of Health. MD, USA) program, retrospectively. The conformity of the values with normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. A one-way ANOVA model was used while comparing the edentation status and relationships between FDs, and AEI measurements were assessed using Pearson's correlation analysis. The level of statistical significance was taken as $p<0.05$. The SPSS (ver. 23) statistics package was used for calculations.

Results: No correlation was detected between AEI, FD, and edentate status. However, a negative relation between AEI and FD in unilateral edentate groups on the opposite sides was estimated.

Conclusion: The excess chewing force in the dentate side and the increase in AEI due to the movement area of the condyle narrows increased the amount of resorption in the TMJ.

Keywords: Articular eminence inclination, edentulism, fractal dimension, mandibular condyle

ÖZ

Amaç: Dişsizlik türü ile artiküler eminens eğim (AEE) farkları arasında bir korelasyon olup olmadığının tespiti ve bu verilerin fraktal analiz ile saptanan mandibuler kondilin trabeküler yapısı ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Dişsel durumlarına göre sınıflandırılan 4 gruba (n=22) ait toplamda 88 adet panoramik radyografteki 176 adet temporomandibular eklem (TME), AEE ve fraktal boyut (FB) açısından Image J (National Institutes of Health. MD, USA) programı kullanarak bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Değerlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Dişsizlik durumu ve FB/AEE ilişkisi karşılaştırılırken tek yönlü ANOVA modeli ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Hesaplamalarda SPSS (ver. 23) istatistik paketi kullanıldı.

Bulgular: AEE, FB ve dişsizlik durumu arasında korelasyon saptanmadı. Ancak tek taraflı dişsiz grupların karşı tarafında AEE ile FB arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı.

Sonuç: Dişli taraftaki çiğneme kuvvetinin fazla olması ve kondilin hareket alanının daralmasına bağlı AEE artışı TME'deki rezorpsiyon miktarını artırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Artiküler eminens eğimi, dişsizlik, fraktal boyut, mandibuler kondil



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Bolu Abant İzzet Baysal University, BOLU, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905434876694

Received / Geliş Tarihi: 09.01.2024

Dr. Seval BAYRAK

E-mail / E-posta: dtseval@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 13.05.2024

INTRODUCTION

The temporomandibular joint (TMJ) is a complex diarthrodial joint consisting of two articular areas, the mandible's condyle and the temporal bone's articular eminence (AE). The posterior slope of the AE, known as the articular surface, plays a role in the biomechanics of the TMJ by determining the pathways of the condyle-disc complex and types of movements (1-5). The AE, which begins to develop at the age of 6 years, completes most of its development at the age of 20 years. It has been reported that the normal values of the AE slope, which shows great individual differences and various values, are usually between 30 and 60 degrees, but can be seen up to 94 degrees (6,7). Small differences can be seen in the right and left regions of the same individual in articular eminence inclination (AEI) and can be affected by many factors such as sex, facial profile, condyle shape, condyle position, TMJ disease, tooth wear, and tooth loss (8-13).

Muscles strengthen the bone by creating functional stress on the bone surface and preventing mineral loss. Tooth loss, on the other side, induces a decrease in muscle mass and muscle tone, resulting in modifications in chewing function and changes in AEI (14-16). In the literature, it has been reported that AEI is decreased in total edentulous patients and unilateral tooth loss compared with dentate patients and that there is a change in AEI, even in single tooth loss (17-20).

Deteriorations in the biomechanics of the chewing system cause a decrease in the functional load on the bone. The condyle adapts to these changing functional loads and conditions over time. As a result, changes occur both in the shape and external structure of the condyle and the internal structure such as the number of trabeculae and its architecture (21,22). The determination of these changes in the internal structure of the condyle is necessary for the identification of joint diseases (23).

Fractal analysis is a method that evaluates the complexity of irregular and complex objects quantitatively. The value obtained as a result of this calculation is the fractal dimension (FD). In the literature, this method has been widely used in the quantitative assessment of the complexity of the trabecular structure of bone (24).

This study aimed to assess whether there is a correlation between edentation status and AEI changes and also compare these findings with the trabecular structure of the mandibular condyle by using fractal analysis. We hypothesized that different edentulism situations would affect AEI which the change the mandibular condyle pathway and structure. Specifically, we aimed to evaluate the structure of the condyle using fractal analysis.

MATERIALS AND METHODS

The sample size for this study was calculated using specific software (G*Power 3.1.7 for Windows; Heinrich Heine, Universitat Dusseldorf, Dusseldorf, Germany), and the F test for four independent groups was used with an alpha-type error of 0.05, and a beta power of 0.95 for all variables. A previous study was used to determine the specific effect size, which was found as 1.25 (17)

The Clinical Research Ethics Committee of Bolu Abant İzzet Baysal University approved the current retrospective study (Decision no: 2022/152). We retrospectively analyzed 176 joints of 88 patients with panoramic radiographs who were attended by Bolu Abant İzzet Baysal University Dentistry Faculty for various purposes between the years of 2015 and 2021. Panoramic radiographs of patients aged over 20 years due to AEI developmental implications were included in the study. The other inclusion criteria was the well quality panoramic radiographs which provide the analysis of both TMJs. Individuals with a fracture or pathologic area that inhibited measurements, using medication that would interrupt bone turnover, had conditions that affected bone metabolism, and individuals who received conservative or surgical treatment for temporomandibular disease were excluded from the study. No patient had any progressional malformation or history of trauma. This information was obtained from the retrospective review of medical records from the databases of the hospital. The patients were divided equally into four different groups, which were separated according to the edentation status of the patients' mandibles: type I (n=22), two-sided edentulous field positioned behind the remaining natural teeth; type II (n=22), one-sided edentulous field positioned behind the remaining natural teeth; type III (n=22), totally edentulous; type IV (n=22), totally dentate.

All radiographs were taken using the same radiographic device (Soredex Cranex, Germany) with standard exposure parameters of 68 kVp and 10 mA. Calculations were performed by a radiologist with 16 years of experience.

Calculation of AEI

The sagittal contours of both sides of the AE and glenoid fossae could be viewed on the monitor. The "orbitale" (the lowest point in the border of the orbit) and the "porion" (the highest point in the border of the auditory meatus) were specified on both left and right sides and a Frankfurt horizontal line was composed by connecting these marks on each side. The most superior point on the glenoid fossa roof and the most inferior tip on the AE were recognized and a second plane to define the mean condylar path inclination (CPI) was composed by connecting the two marks. Using these two lines, the

AEI was analyzed using the top-roof line technique (25), which was the angle between the CPI line and the Frankfurt horizontal line (Figure 1).

Fractal Analysis of TMJ

The images were processed using the Image J (National Institutes of Health, MD, USA) software for fractal analysis with a box-counting algorithm using White and Rudolph's technique (26). Panoramic radiographs were converted to tagged image file formats (TIFFs) because of their high resolution. First, standardized square regions of interest (ROIs) of 84 x 84 pixels were chosen

inside the cortical edges of both mandibular condyles (Figure 1).

Gaussian blur was used to distract brightness differences due to overlying soft tissues and varying thicknesses of bone. The resulting image was then subtracted from the original image. Bone marrow spaces and trabeculae were distinguished with the addition of a 128 gray value to each pixel location. After applying binary, erode, dilate, invert, and skeletonizing processes, FD values were calculated. In Figure 2, the stages of fractal analysis are demonstrated.



Figure 1: A: Angle of sagittal condylar guidance, B: Selection of the regions of interest of TMJs on both sides.

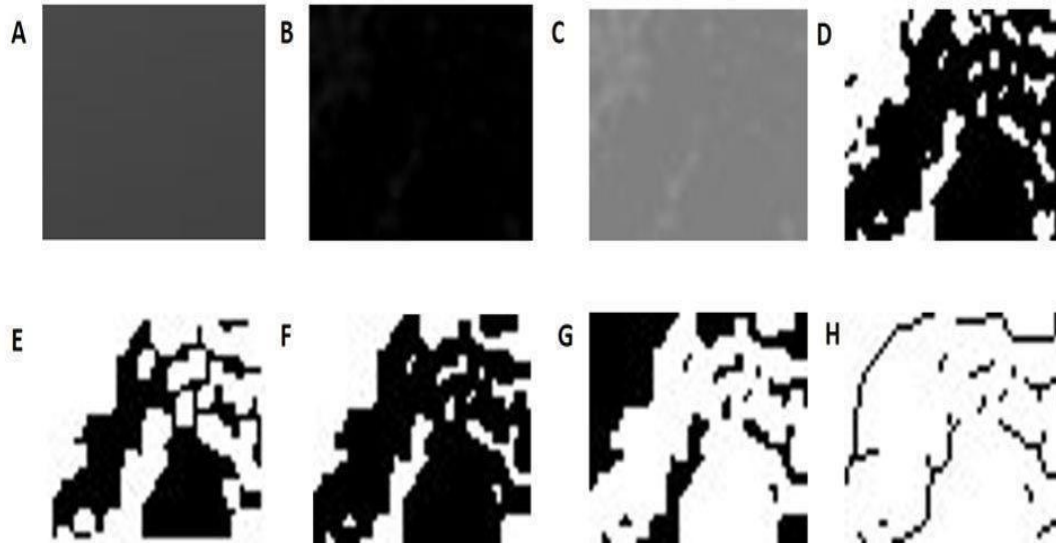


Figure 2: Steps of fractal analysis method using Image J program.

A: ROI after the application of a Gaussian blur filter (Gaussian blur is a low-pass filter, attenuating high frequency signals); **B:** Subtraction of region of interest from the background; **C:** Addition of 128 gray values to each pixel location; **D:** Image resulting from conversion to a binary image (Binary images are images that have been quantised to two values, usually denoted 0 and 1, but often with pixel values 0 and 255, representing black and white); **E:** Image resulting from erosion (Decreasing the number of several pixels); **F:** Dilatation (Adding pixels to the boundaries of objects in an image); **G:** Image resulting from inversion (Reversing the values of pixels); **H:** Skeletonization. (Removing pixels from the edges of objects until they are reduced to single-pixel-wide shapes)

Statistical Analysis

The conformity of the values obtained with normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. A one-way analysis of variance (ANOVA) model was used while comparing the edentation status and relationships between fractals, and inclination measurements were evaluated using Pearson's correlation analysis. The level of statistical significance was determined as $p < 0.05$. The SPSS (ver. 23) program was employed for calculations.

RESULTS

The mean age of the individuals analyzed in this research was 52.5 years (range, 37-66). Table 1 shows

the number of individuals in the classes of edentation status and the total number of individuals by sex.

The mean measured value for the AEI and FD in the entire study population was 50.0 degrees (range, 32-60), and 1.311 (range, 1.043-1.542), respectively.

According to the AEI and FD of the edentation classes, no statistically significant differences were detected between each edentation class and the mean measurements of FD and AEI inclination ($p \geq 0.05$). In Table 2, the mean measurements of each edentation group are demonstrated.

Table 1: The number of individuals in classes of edentation status according to sexes and the total number of individuals

Classification	Sex				Total	
	Male		Female		n	%
	n	%	n	%		
Type I	12	30.8	10	20.4	22	25
Type II	13	33.3	9	18.4	22	25
Type III	6	15.4	16	32.7	22	25
Type IV	8	20.5	14	28.6	22	25
Total	39	100	49	100	88	100

Table 2: Comparison results of edentation classes in terms of mean of FD and AEI

	Classification	n	Mean	SD	Min	Max	p
FD of both sides	Type I	22	1.339	.109	1.072	1.542	0.066
	Type II	22	1.343	.103	1.043	1.522	
	Type III	22	1.281	.087	1.086	1.467	
	Type IV	22	1.281	.107	1.083	1.466	
AEI of both sides	Type I	22	48.785	8.237	38.216	70.709	0.446
	Type II	22	48.723	7.275	34.870	59.372	
	Type III	22	51.530	6.845	41.108	63.040	
	Type IV	22	51.001	6.551	32.929	59.609	

FD: Fractal dimension, AEI: Articular eminence inclusion, SD: Standart deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, AE: Articular eminence

According to the sides of edentation classes in terms of AEI and FD measurements, no difference was estimated between both sides of the type I and III group in terms of AEI and FD ($p \geq 0.05$). In the type II group, a statistically significant difference was estimated between dentate and edentulous sides in terms of AEI

and FD ($p \leq 0.05$). However, in type II, AEI measurements were found slightly higher and FD measurements were found slightly lower on the dentate side when compared with the opposite edentulous side ($p \geq 0.05$). In type IV group, the mean value of the left

AEI was detected higher than the right side with statistical significance ($p \leq 0.05$) (Table 3).

According to the sex of edentation classes in terms of AEI and FD measurements, in the type IV group, the left

AEI of female patients was statistically steeper than the right side ($p = 0.012$). No statistically significant difference was estimated in the other dentate groups. In Table 4, FD and AEI measurement results are shown in each edentulous group of both male and female patients. According to the comparison of AEI and FD measurements of each group, a negative correlation was detected in the type II group between right-side FD and left-side AEI ($p \geq 0.05$).

Among all TMJ measurements, regardless of sex and edentulous status, left AEI was found statistically higher than the right side ($p = 0.002$), but no difference was estimated between right and left FD ($p \geq 0.05$). The details of the measurements are shown in Table 5.

Table 3: Comparison of FD and AEI of the dentate groups according to sides

Classification	Sides	Mean	P*
Type I	Right FD	1.352	0.397
	Left FD	1.327	
	Right AEI	48.926	0.709
	Left AEI	48.644	
Type II	Right FD	1.416	0,023
	Left FD	1.270	
	Right AEI	45.944	0.010
	Left AEI	51.502	
Type III	Right FD	1.305	0.346
	Left FD	1.258	
	Right AEI	51.208	0.600
	Left AEI	51.852	
Type IV	Right FD	1.299	0.383
	Left FD	1.264	
	Right AEI	49.271	0.012
	Left AEI	52.732	

FD: Fractal dimension; AEI: Articular eminence inclusion

Table 4: Mean measurements of FD and AEI in each edentation class according to sexes

Classification	Sex		N	Mean	SD	Minimum	Maximum
Type I	Male	FD	12	1.391	.066	1.309	1.542
		AEI	12	50.529	9.116	40.699	70.709
	Female	FD	10	1.277	.120	1.072	1.410
		AEI	10	46.692	6.914	38.216	58.205
Type II	Male	FD	13	1.337	.131	1.043	1.522
		AEI	13	47.687	5.594	37.960	56.325
	Female	FD	9	1.351	.049	1.284	1.422
		AEI	9	50.220	9.366	34.870	59.372
Type III	Male	FD	6	1.281	.058	1.180	1.354
		AEI	6	52.159	8.555	41.108	62.373
	Female	FD	16	1.282	.098	1.086	1.467
		AEI	16	51.294	6.402	41.176	63.040
Type IV	Male	FD	8	1.307	.147	1.083	1.466
		AEI	8	50.480	8.287	32.929	59.567
	Female	FD	14	1.267	.078	1.131	1.382
		AEI	14	51.299	5.664	39.599	59.609

FD: Fractal dimension, AEI: Articular eminence inclusion, SD: Standart deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, AE: Articular eminence

Table 5: Descriptive values of FD and AEI measurements in study population

	N	Mean	SD	Min	Max	p
Right Side of FD	88	1.320	.131	.971	1.606	0.002*
Left Side of FD	88	1.302	.151	.896	1.673	
Right Side of AEI	88	48.837	8.137	30.194	67.900	
Left Side of AEI	88	51.182	7.959	33.560	73.517	

FD: Fractal dimension, AEI: Articular eminence inclusion, SD: Standart deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, AE: Articular eminence

* statistically significance

DISCUSSION

The degrees of AEI determine the extent of the rotation of the disc on the condyle, as well as the condyle path of motion (25). It is undisputed that the TMJ is the most complicated joint in the body and its form becomes more complex because of the closeness to the dentition, muscles, and other oral structures (15). This study aims to assess the effect of edentulous types on AEI and the

trabecular structure of the mandibular condyle and also to compare these factors within each other. We hypothesized that different edentulism situations would affect AEI with the change of mandibular condyle pathway and structure and these findings would lead to finally change in the trabecular structure in the condyle. However, results showed no correlation between AEI, FD and edentate status. So, our hypothesis was rejected.

This was due to the lack of information regarding the duration of edentulousness of patients which affects bony components and trabecular structure. Another reason may be the use of panoramic radiography for AEI measurements. There may be minimal measurement errors due to panoramic radiographic image distortion and magnification.

Earlier research demonstrated that tooth wear and loss could lead to a detrimental impact on the TMJ such as destruction of the AE, and could expedite the advancement of degenerative joint disease (15,16,27). Also, masticatory load on the TMJ surfaces leads to adaptation changes in trabecular bone characteristics such as architecture and the number of trabeculae changes. Estimation of these bone alterations is crucial to identify the level of osteoarthritic changes (23). When compared with the cortical counterpart, trabecular bone is more appropriate for the estimation of bone alterations due to the higher metabolic activity (28).

In TMJ imaging, cone beam computed tomography (CBCT) is known to be better in diagnostic efficacy than conventional imaging but this imaging modality cannot necessarily replace conventional methods due to higher radiation exposures and nonroutine clinical use. Fractal analysis, which is a technique of defining complex shapes such as the trabecular structure of bone, is superior to conventional imaging such as panoramic radiographs deriving more information for physicians about trabecular bone because the bone changes cannot be seen with the naked eye (29). Two-dimensional radiographs were proved to be effective in the fractal analysis of bone quality consisting of connectivity, microstructure, density, and anisotropy when compared with histomorphometric analysis (30).

A large number of studies have been carried out to date regarding the morphology of TMJ components, but there is little information on the relationship between one side missing posterior teeth and the osteoarthritic alterations in the TMJ, such as flattening of the AE in contemporary populations (27). In the current study, we selected panoramic radiographs of patients aged over 20 years due to AEI developmental implications. AEI development is documented to be 45% completed when the primary dentition is completed, 70-72% of the development has occurred when the age is nearly 10 years, and 90-94% of the development is complete by the age of 20 years (6).

Appropriate ROI and scanning protocol selection are important in the estimation of articular bone detriment and osteoarthritic alteration in the TMJ region. Lee et al. stated that linear ROI selection was found inadequate in the calculation of fractal dimensions, and Jolley et al. stated that FD might also be affected by minimum alterations in exposure parameters such as kVp, exposure time, and projection angle (31,32). For these

reasons, in the current approach, panoramic radiographs were acquired at standard exposure factors, and standardized ROIs were chosen as 84x84-pixel squares within the cortical boundaries of left and right mandibular condyles.

Lack of occlusal anchorage is an effective determinant for degenerative alterations of the TMJ, which finally leads to bone contour differentiation and flattening of the AE. Our results demonstrated that AEI was negatively correlated with FD and exhibited slightly lower results on the edentate side. However, these results did not reach statistical significance.

Fang et al. found that unilateral edentate patients showed lower AEIs, smaller craniocervical angles, and a lower percentage of the occlusal plane passing through the overlap of the first and second cervical vertebrae (18). Another perspective, by Zabarovic et al., evidenced that the steeper inclination in males in comparison with females, approved the sexual dimorphism however, was not statistically significant (33).

Zheng et al. published a comprehensive review regarding the structure and function of TMJ in the edentulous population, as well as the prevalence of TMJ disorder (34). After detailly analysing 44 articles they stated that edentulousness causes the loss of the occlusal relationship, which can cause degenerative changes of TMJ components involving the changes in morphology and bone mass density of condyle, articular fossa, and articular eminence.

According to AEI, our study population showed higher mean measurement results and interval (50 and 32 degrees to 60 degrees) when compared with Chiang et al.'s study population (37.7 and 4 degrees to 58 degrees) (27). Similar to the current measurements, Chiang et al. estimated that the AEI of the dentate group was slightly steeper than that of the edentate group, but this variation was not statistically significant (27).

The AEI was measured in two different ways in the previous studies: best-fit line way and top-roof line way (6,25). In our study, we used the top-roof line way because it was suggested that the top-roof line way represents the AE morphology better.

This study has limitations. The first is the lack of patient information regarding the duration of tooth loss so a longitudinal study is required to analyze whether the time of prosthesis use has a different association with the AEI. The second limitation is the lack of standardization of the prosthesis used by the patients due to the execution of different centers. The third limitation is minimal radiographic image distortion and magnification of panoramic radiography.

Although there are studies on whether AEI changes in different edentulous groups, there is no study examining this by comparing it using fractal analysis. Finally, we can summarize the results of this study by stating that no

correlation was detected between AEI, FD, and edentate status. However, a negative relation was estimated between AEI and FD in unilateral edentate groups on the opposite sides. Articular eminence forms the S-shaped condyle path of the TMJ. AEI towards the occlusal plane depends on age and function. It is important to change this inclination because the path of the condyle will change depending on the AEI. The excess chewing force in the dentate side and the increase in AEI due to the narrowing movement area of the condyle increase the amount of resorption in the TMJ.

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

Researchers' Contribution Rate Statement:
Concept/Design: ESKÇ, MFŞ, SB;
Analysis/Interpretation: Bİ, HA, EŞKÇ; Data
Collection: SB, MFŞ; Writer: Bİ, EŞKÇ, MFŞ; Critical
Review: ESKÇ, MFŞ, SB, Bİ ; Approver: ESKÇ, MFŞ,
SB, Bİ

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

Ethical Approval: Clinical Researches Ethics Committee of the Bolu Abant İzzet Baysal University approved the current retrospective study with protocol no: 2022/152.

REFERENCES

1. Laskin DM, Greene CS, Hylander WL. Temporomandibular disorders: An evidence-based approach to diagnosis and treatment. Chicago, Quintessence, 2006.
2. Bermejo-Fenoll A, Puchades-Orts A, Sanchez del Campo F, Panchon-Ruiz A, Herrera-Lara M. Morphology of the meniscotemporal part of the temporomandibular joint and its biomechanical implications. *Acta Anat (Basel)*. 1987;129(3):129-220-226.
3. Hatcher DC, Faulkner MG, Hay A. Development of mechanical and mathematic models to study temporomandibular joint loading. *J Prosthet Dent*. 1986;55(3):377-384.
4. Pandis N, Karpac J, Trevino R, Williams B. A radiographic study of condyle position at various depths of cut in dry skulls with axially corrected lateral tomograms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991;100(2):116-122.
5. O'Ryan F, Epker BN. Temporomandibular joint function and morphology: Observations on the spectra of normalcy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58(3):272-279.
6. Katsavrias EG. Changes in articular eminence inclination during the craniofacial growth period. *Angle Orthod*. 2002;72(3):258-264.
7. Jasinevicius TR, Pyle MA, Lalumandier JA, et al. Asymmetry of the articular eminence in dentate and partially edentulous populations. *Cranio*. 2006;24(2):85-94.
8. Costa EDD, Peyneau PD, Roque-Torres GD, et al. The relationship of articular eminence and mandibular fossa morphology to facial profile and gender determined by cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(6):660-666.
9. Kranjčić J, Šlaus M, Vodanović M, Peršić S, Vojvodić D. Articular eminence inclination in medieval and contemporary croatian population. *Acta Clin Croat*. 2016;55(4):529-534.
10. Hinton RJ. Changes in articular eminence morphology with dental function. *Am J Phys Anthropol*. 1981;54(4):439-455.
11. Pirttiniemi P, Kantomaa T, Tuominen M, Salo L. Articular disc and eminence modeling after experimental relocation of the glenoid fossa in growing rabbits. *J Dent Res*. 1994;73(3):536-543.
12. Raustia AM, Pirttiniemi P, Salonen MA, Pyhtinen J. Effect of edentulousness on mandibular size and condyle-fossa position. *J Oral Rehabil*. 1998;25(3):174-179.
13. Sa SC, Melo SL, Melo DP, Freitas DQ, Campos PS. Relationship between articular eminence inclination and alterations of the mandibular condyle: A CBCT study. *Braz Oral Res*. 2017;31:e25.
14. Schuster AJ, Pastorino DA, Marcello-Machado RM, Faot F. Influence of age and time since edentulism on masticatory function and quality of life in implant-retained mandibular overdenture wearers: 1-year results from a paired clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019;34(6):1466-1474.
15. Granados JI. The influence of the loss of teeth and attrition on the articular eminence. *J Prosthet Dent*. 1979;42(1):78-85.
16. Tallents RH, Macher DJ, Kyrkanides S, Katzberg RW, Moss ME. Prevalence of missing posterior teeth and intraarticular temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent*. 2002;87(1):45-50.
17. Unal Erzurumlu Z, Celenk P. A radiological evaluation of the effects of edentulousness on the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil*. 2020;47(3):319-324.
18. Fang TH, Chiang MT, Hsieh MC, Kung LY, Chiu KC. Effects of unilateral posterior missing-teeth on the temporomandibular joint and the alignment of cervical atlas. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242717.
19. Csadó K, Márton K, Kivovics P. Anatomical changes in the structure of the temporomandibular joint caused by complete edentulousness. *Gerodontol*. 2012;29(2):111-116.
20. Oruba Z, Malisz P, Sendek J, et al. Flattening of the articular eminence is associated with the loss of occlusal support: Radiological study. *Aust Dent J*. 2020;65(1):53-57.
21. Geraets WG. Comparison of two methods for measuring orientation. *Bone*. 1998;23(4):383-388.
22. Yi WJ, Heo MS, Lee SS, et al. Direct measurement of trabecular bone anisotropy using directional fractal dimension and principal axes of inertia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(1):110-116.
23. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(3):382-391.
24. Demiralp K, Kurşun-Çakmak E, Bayrak S, et al. Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic radiographs of patients with bisphosphonate intake: A preliminary study. *Oral Radiol*. 2019;35(1):23-28.
25. Sümbüllü MA, Çağlayan F, Akgül HM, Yılmaz AB. Radiological examination of the articular eminence morphology using cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012;41(3):234-240.
26. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(5):628-635.

27. Chiang MT, Li TI, Yeh HW, et al. Evaluation of missing-tooth effect on articular eminence inclination of temporomandibular joint. *J Dental Sci.* 2015;10(4):383-387.
28. Fazzalari NL, Parkinson IH. Fractal properties of subchondral cancellous bone in severe osteoarthritis of the hip. *J Bone Miner Res.* 1997;12(4):632-640.
29. Dougherty G, Henebry GM. Fractal signature and lacunarity in the measurement of the texture of trabecular bone in clinical CT images. *Med Eng Phys.* 2001;23(6):369-380.
30. Majumdar S, Lin J, Link T, et al. Fractal analysis of radiographs: Assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. *Med Phys.* 1999;26(7):1330-1340.
31. Lee KI, Choi SC, Park TW, You DS. Fractal dimension calculated from two types of region of interest. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28(5):284-289.
32. Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(6):393-397.
33. Zabarović D, Jerolimov V, Carek V, et al. The effect of tooth loss on the TM-joint articular eminence inclination. *Coll Antropol.* 2000;24 Suppl 1:37-42.
34. Zheng H, Shi L, Lu H, et al. Influence of edentulism on the structure and function of temporomandibular joint. *Heliyon.* 2023;9(10):e20307.

SERUM İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARININ TEDAVİSİNDE YOL GÖSTERİCİ MİDİR?

Does the Serum Immuno-Inflammation Index, Guide the Treatment of Medium and High Risk Pulmonary Thromboembolism Patients?

Maşide ARI¹ Eren USUL² Emrah ARI³ Ayşenur ÖZKAYA İBİŞ⁴ Uğur KAHVECİ⁵ Fatma YILDIRIM⁶

¹ Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA, TÜRKİYE

² Acil Tıp Kliniği, Etlik Şehir Hastanesi, ANKARA, TÜRKİYE

³ Acil Tıp Kliniği, Mamak Devlet Hastanesi, ANKARA, TÜRKİYE

⁴ Kardiyoloji Kliniği, Etlik Şehir Hastanesi, ANKARA, TÜRKİYE

⁵ Acil Tıp Kliniği, Eskişehir Şehir Hastanesi, ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD., ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE), etkin tedavisi olmasına rağmen mortalitesi yüksek acil bir durumdur. Ölümün çoğu ilk bir saatte görülmektedir. Bu nedenle erken tanı hayat kurtarıcıdır. Serum immun-inflamasyon indeksi (Sİİ), nötrofil, lenfosit ve trombositten türetilen bir parametredir. İskemik hastalıklarda mortaliteyi belirleyen önemli bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Bu makalede kolay ulaşılabilir ve hızlı sonuçlanan Sİİ'nin trombolitik tedaviyi ön görmedeki rolünün değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, tek merkezli Sağlık Bilimler Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde, 01.10.2020 ve 01.08.2022 tarihleri arasında orta ve yüksek riskli PTE tanısı alan hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastaların başvuru anındaki vital bulguları, rutin bakılan kan tetkikleri değerlendirildi. Görüntüleme ve ekokardiyografi bulguları ile birlikte risk grupları belirlendi. PTE için uygulanan tedavi ve sonlanım durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 204 hasta dahil edildi. Hastaların %63.7'si kadındı. Hastaların ortalama yaşı 71,7 idi. Hastaların 33'ü (%16.1) takipleri sırasındaki 30 gün içerisinde vefat etti. Hastaların %28.9'u yüksek risk grubuna dahil edildi. %30'u orta yüksek ve %41.1'i orta düşük riskli gruptaydı. Çalışmaya dahil edilen 49 (%24) hastanın trombolitik tedaviye ihtiyacı oldu. Sİİ için %34.7 sensitivite ve %96.1 spesifisite ile sınır değer 2187 olarak belirlendi. Sİİ'nin trombolitik tedavi ihtiyacında belirleyici olduğu saptandı (AUC: 0.615, %95 CI 0.513-0.717, p<0.001).

Sonuç: Hızlı sonuçlanan ve kolay ulaşılabilir bir biyobelirteç olan serum immun-inflamasyon indeksi trombolitik tedavi ihtiyacı olan hastaların belirlenmesinde yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, reperfüzyon, serum immün-inflamasyon indeksi

ABSTRACT

Objective: Pulmonary thromboembolism (PTE) is an emergency condition with high mortality, although it has effective treatment. Most deaths occur in the first hour. Therefore, early diagnosis is lifesaving. Serum immune-inflammation index (SII) is a parameter derived from neutrophils, lymphocytes and platelets. It has been reported to be an important biomarker determining mortality in ischemic diseases. In this article, we aimed to evaluate the role of easily accessible and rapid SII in predicting thrombolytic therapy.

Material and Methods: This study was conducted retrospectively in the single-center Health Sciences University Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Emergency Service, in patients diagnosed with medium and high risk PTE between 01.10.2020 and 01.08.2022. The patients vitals at the time of admission and routine blood tests were evaluated. Risk groups were determined with imaging and echocardiography findings. Treatment and outcomes for PTE were recorded.

Results: 204 patients were included in the study. 63.7% of the patients were women. The average age of the patients was 71.7 years. 33 (16.1%) of the patients died within 30 days of follow-up. 28.9% of the patients were included in the high risk group. 30% were in the medium-high risk group and 41.1% were in the medium-low risk group. 49 (24%) patients included in the study required thrombolytic therapy. The cut-off value for SII was determined as 2187, with 34.7% sensitivity and 96.1% specificity. SII was found to be predictive of the need for thrombolytic therapy (AUC: 0.615, 95% CI 0.513-0.717, p<0.001).

Conclusion: The serum immune-inflammation index, which is a rapid and easily accessible biomarker, is a guide in determining patients in need of thrombolysis.

Keywords: Pulmonary embolism, reperfusion, serum immune inflammation index



Yazışma Adresi / Correspondence:

Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905345422173

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2024

Dr. Maşide ARI

E-posta / E-mail: masidetuten@icloud.com

Kabul Tarihi / Accepted: 24.06.2024

GİRİŞ

Akut Pulmoner tromboemboli (PTE), akut miyokard enfarktüsü ve iskemik serebrovasküler hastalıktan sonra en sık karşılaşılan mortalitesi yüksek kardiyovasküler acildir (1). Ayrıca PTE’de klinik tablo oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu sebeple tedavi yaklaşımları da değişkenlik gösterir. Tedavi yaklaşımının doğru şekilde yapılabilmesi için 30 günlük mortalite riskinin değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirme neticesinde erken mortalite açısından yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olarak ayırt edilmesi prognozun belirlenmesinde ana basamaktır (2). Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) prognostik değerlendirmede en sık kullanılan skorlama sistemidir. PESI ile yapılan çalışmalarda düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0.7-1.2 iken, yüksek riskli grupta (Sınıf III-V) sırasıyla %4.8, %13.6 ve %25 olarak bildirilmiştir (3). Yüksek riskli hastalar PTE’nin %5’inden azını oluşturmakla birlikte erken hastane mortalitesi %15’in üzerindedir (4). Bu nedenle bu hastaların belirlenmesinde geç kalınmamalıdır. Ayrıca orta riskli PTE’de, trombus yükünün fazla olması sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu ile ilişkilidir. Normotansif olsalar bile bunların %27-56’sında RV disfonksiyon bulguları saptandığı bildirilmiştir (5). Orta riskli hastalar içinde RV disfonksiyonu ve kardiyak belirteçleri pozitif olan bu hastalar orta-yüksek riskli grubuna dahil edilir. Bu hastalarda hemodinamik instabilite gelişebilir ve erken hastane mortalitesi %8.1 olarak bildirilmiştir (4,6).

Akut PTE’nin patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin yer aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7-9). Gelişen akut inflamatuvar yanıt, endotel hücrelerinin adezyonuna sebep olur. Ayrıca hipoksi, trombotik sistemin aktivasyonu ve anormal trombosit agregasyonuna neden olabilir (10). Bu süreç trombus oluşumu ile sonuçlanır. Nötrofiller ise doğal bağışıklık sisteminde inflamatuvar yanıtın göstergesidir. Dokuda inflamatuvar yanıtı neden olarak immün defans ve hasar-onarım sürecine katılır (11).

Serum immün-inflamasyon indeksi (Sİİ), nötrofil ve trombosit sayısı çarpımının lenfosit sayısına oranlanmasıyla bulunur. İnflamatuvar yanıtla ilişkili bir parametredir. Bu indeks, özofagus, mide, prostat kanseri gibi çeşitli malignitelerde kanser sağkalımında değerlendirilmiştir (12-15). Bunun yanı sıra iskemik olaylarda ve kardiyovasküler hastalıklarda prognozu belirlemek için kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar da mevcuttur (16-19). Venöz tromboembolizm tanısında kullanılmasının yanı sıra prognoz tahmininde de kullanılabilen bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Gök ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada yüksek riskli PTE’de Sİİ’nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). Bu durum PTE’de kötü prognoz ve kısa süreli mortalite ile

ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, literatürden elde edilen bu bilgiler ışığında orta ve yüksek riskli akut PTE’de trombolitik tedaviye ihtiyacı olan hastaların belirlenmesinde Sİİ’nin rolünü değerlendirmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, tek merkezli olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisi’nde, 01.02.2020 ve 01.10.2022 tarihleri arasında orta ve yüksek riskli PTE tanısı alan hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, ek hastalıkları, semptomları, başvuru anındaki vital bulguları, fizik muayene bulguları değerlendirildi. Hastaların sonlanım durumları kaydedildi. Birincil sonlanım noktası, hastaların serum immün-inflamasyon indeksi belirlenmesi ve bunun tedaviyi yönlendirmedeki rolü olarak belirlendi.

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 12.07.2023 tarih ve AEŞH-EK1-2023-335 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır ve Helsinki Bildirgesi tarafından belirlenen etik ilkeler izlenerek yürütülmüştür.

Bu çalışmada, PTE tanısında standart olarak bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) protokolü kullanıldı. Hastalar Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre erken ölüm riski açısından; düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek risk olarak gruplara ayrıldı. Sonrasında orta ve yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1: Dışlama kriterleri

• 18 yaş altı hastalar
• 90 yaş ve üzeri hastalar
• Gebeler
• Malignitesi olan hastalar (solid ve/veya hematolojik)
• İmmün süpresif ve/veya glukokortikoid tedavi alan hastalar
• Trombolitik tedavisi için kontrendikasyonu olan hastalar
• Öncesinde pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
• Kronik pulmoner tromboembolisi olan hastalar
• Dekompanse kalp yetmezliği bulunan hastalar
• Pulmoner emboli dışında diğer iskemik hastalıklar (akut serebrovasküler hastalık, akut miyokard infarktüsü gibi)
• Enfeksiyonu bulunan hastalar
• Eksik verisi bulunan hastalar

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 27.0 versiyon programına girilerek analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kalitatif veriler, oranlar ve ortanca değer ile; kantitatif veriler ortalama ± standart sapma (SS) ile ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıp dağılmadığı test edildi; normal dağılımda parametrik, normal olmayan dağılımda non-parametrik testler kullanıldı.

En az biri normal dağılmayan ve ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı.

İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya 204 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 71.7'idi. Hastaların %63.7'si kadındı. Hastaların 33% (16.1)'ü takipleri sırasındaki 30 gün içerisinde vefat etti. Vefat eden hastaların yaş ortalaması 79.96 olarak hesaplandı ($p<0.001$). Hastalar mortalite durumuna göre değerlendirildiğinde, Sİİ'nin mortal seyreden hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tablo 2: Hastaların vefat durumuna göre yaş ve serum immün-inflamasyon indeksi ortalamaları

	Yaşayan hasta N=171 (%83.9)	Vefat eden hasta N=33 (%16.1)	p değeri
Yaş	70.11±14.19	79.96±7.71	<0.001
Sİİ	1089.36±765.09	1983.87±1481.59	<0.001

Sİİ: Serum immün-inflamasyon indeksi

Hastaların %56.4'ünde en az bir edinsel risk faktörü olarak saptandı. En sık saptanan risk faktörü ise immobilizasyondur. Hastaların %59.8'inde en az bir komorbidite mevcuttu. En sık saptanan ek hastalık ise hipertansiyondur. Hastaların %78.9'unda en az bir semptom mevcuttu. En sık semptom ise nefes darlığıydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların risk grupları değerlendirildiğinde %28.9'u yüksek riskli, %30'u orta yüksek ve %41.1'i orta düşük riskli saptandı (Tablo 3). Hastalar risk gruplarına göre ayrılıp Mann Whitney U analizi yapıldığında; kan basınçları, solunum sayısı ve satürasyon açısından anlamlı farklılık mevcuttu

($p<0.001$). Sistolik ve diyastolik tansiyon ortalamaları her 3 grupta da diğerlerinden anlamlı derecede farklıydı, yüksek risk grubunda en düşük olmak üzere risk arttıkça azalma eğiliminde olduğu izlendi. Satürasyonun ortalaması orta-düşük riskli grupta diğer her iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Orta-düşük riskli grupta solunum sayısı ortalaması diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.003$). Yüksek riskli grupta lökosit sayısı, nötrofil düzeyi, diğer risk gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Ayrıca orta-düşük risk grubunda laktat değeri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 3: Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının risk gruplarına göre dağılımı

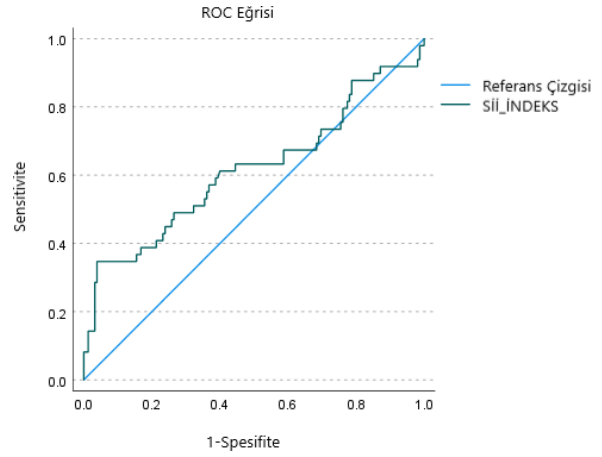
Vital bulgular	Tüm hastalar (N=204)	Yüksek risk (N=58) (%28.9)	Orta-yüksek risk (N=62) (%30)	Orta-Düşük risk (N=84) (%41.1)	p değeri*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111±24	87±11	114±20	125±21	<0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	67±13	55±7	70±11	74±11	<0.001
Nabız (atım/dakika)	104±20	108±21	103±19	102±19	0.049
Solunum sayısı	21±4	23±5	21±3	20±4	0.003
Satürasyon	85±7	83±10	84±6	88±6	<0.001
Laboratuvar bulguları					
Sİİ	1234±972	1718±1298.02	1329.50±953.94	828.97 ± 286	<0.001
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.89±4.31	15.15±2.39	10.70±4.66	9.55±3.34	<0.001
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.10±3.85	10.07±3.92	8.05±4.39	6.75±2.69	<0.001
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.85±0.98	1.85±1.31	1.91±0.79	1.94±0.85	0.100
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	227±77	230±89	231±68	222±74	0.624
Ph	7.38±0.09	7.36±0.13	7,38±0.08	7,40±0.05	0.306
Laktat (mg/dL)	2.84±2.35	4.03±3.75	2.69±1.32	2.14±0.99	<0.001

Sİİ: Serum immün-inflamasyon indeksi, mmHg: milimetre-civa, μL : mikrolitre, mg: Miligram, dL: Desilitre

* Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda Sİİ indeksi risk grupları arasında Mann-Whitney U analizi ile ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. Yüksek riskli ve orta-yüksek riskli hastalarda Sİİ ortalamaları ayrı ayrı olarak orta-düşük riskli hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 49 (%24)'unun trombolitik tedaviye ihtiyacı oldu. Sİİ için %34.7 sensitivite ve %96.1 spesifite ile sınır değer 2187 olarak belirlendi. Sİİ'nin trombolitik tedavi ihtiyacında belirleyici olduğu saptandı (AUC: 0.615, %95 CI 0.513-0.717, $p<0.001$) (Tablo 4). Trombolitik tedavi tahmini için ROC eğrisi Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1: Reperfüzyon tedavi tahmininde ROC eğrisi

Tablo 4: Serum immün inflamasyon indeksinin reperfüzyon tedavisi ihtiyacı tahmininde ROC analizi sonuçları

	AUC	%95 Güven Aralığı	Sınır	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	LR+	LR-	P değeri**
Sİİ*	0.615	0.513-0.717	2187	34.7	96.1	34.6	96.1	8.89	0.67	<0.001

Sİİ: Serum İmmün-İnflamasyon İndeksi

**Mann-Whitney U analizi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli, kardiyovasküler mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Hastalığın tedavisi ciddiyete göre farklılık gösterir. Trombüs yükünün fazla olduğu, dekompanzasyon ile sonuçlanan hastalarda ölümler sıklıkla ilk bir saatte yaşanır. Bu hastalarda ilk seçenek acil reperfüzyon tedavisidir. Bu nedenle bu hastaların erken tanısı önemlidir. Bu çalışmada acil reperfüzyon tedavisi gerektiren hastaların erken tanısını kolaylaştırmak amacıyla hızlı sonuçlanan, kolay ulaşılabilir bir parametre olan serum immün inflamasyon indeksini inceledik.

PTE de mortalite riskinin belirlenmesinde çok sayıda parametre içeren PESI, hemodinamik bulgular ve RV disfonksiyonu ile birlikte değerlendirilir. Bu çok değişkenli parametrelerin incelendiği süreç hastaların erken tanısını zorlaştırmaktadır. Bu amaçla; uygulayan kişiye bağlı olmadan hızlı sonuçlanan, kolay elde edilebilir parametrelere dayanan yeni biyobelirteçlere ilgi giderek artmaktadır.

Akut PTE ve pulmoner hipertansiyonda yapılan çalışmalarda lökositlerin kardiyak miyositlere hasar verdiği gösterilmiştir (21). Bu nedenle lökosit sayısının yüksek olması, PTE ile ilişkili sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterebilir (22). Ayrıca bazı çalışmalarda lökositlerin fibrinojen, faktör VII ve faktör VIII seviyeleri ile ilişkili olduğu da ileri sürülmektedir (23). Sonuç olarak lökositoz, hiperkoagülabilitenin bir işareti olmasının yanı sıra olumsuz klinik sonuçlara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda lökositin, akut PTE prognozunu öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğu

görülmüştür (22,24). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde yüksek riskli PTE'de lökosit seviyesinin yüksek olduğu gösterildi.

Nötrofiller; serbest radikaller ve miyeloperoksidaz gibi inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ile ilişkilidir. Nötrofil düzeyinin artışı inflamasyonu artırarak doku hasarına ve doku faktörlerini serbest bırakarak trombüs oluşumuna neden olur (25). Nötrofil artışının akut PTE hastalarında kısa süreli mortalitenin belirlenmesinde önemli bir belirteç olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (26,27). Çalışmamızda da yüksek riskli PTE'de nötrofil seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterildi.

Sİİ, periferik kandan elde edilen nötrofil, lenfosit ve trombositten türetilen bir parametredir, inflamasyon ve trombüs oluşumunu yansıtır (28). Basit, güvenilir ve minimal invaziv bir biyobelirteç olan Sİİ, ilk olarak 2014 yılında geliştirildi ve hepatoselüler karsinomlu bireylerde güçlü bir prognostik indeks olarak kullanılabileceğini gösterildi (29). Daha sonrasında birçok malignitede prognostik faktör olarak değerlendirildi. Son zamanlarda ise iskemik hastalıklarda mortaliteyi belirleyen önemli bir biyobelirteç olduğu gösterildi. Gök ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada yüksek riskli PTE 'de daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20). Çalışmamızda da yüksek riskli PTE'nin belirlenmesinde önemli bir parametre olduğunu gösterdik.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Sİİ yüksekliği, yatarak tedavi gören hastalarda artan DVT riski ile ilişkilendirilmiştir (30). Gök ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise Sİİ seviyeleri masif PTE'li hastalarda daha yüksek olduğu ve mortal seyreden hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (20). Çalışmamızda hastalar risk gruplarına göre ayrıldığında Sİİ'nin, gruplar arasında anlamlı derecede farklılık olduğu gösterildi. Ayrıca mortal sonuçlanan PTE hastalarında Sİİ'nin anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi. Bu sonuçlar neticesinde Sİİ yüksekliği daha ciddi bir hastalığın bağımsız bir belirleyicisidir ve mortaliteyi belirlemede önemli bir prognostik faktördür.

Akut PTE, etkin tedavisi olmasına rağmen mortalitesi yüksek kardiyovasküler bir acildir. RV disfonksiyonu hastalarda mortalitenin ana nedenidir. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör tedavide geç kalınmamasıdır. Bu nedenle hızlı ve doğru sonuçlanan biyobelirteçlere ihtiyaç devam etmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde invaziv olmayan, uygun maliyetli, rutin kullanılan, hızlıca sonuçlanan ve kolay ulaşılabilen Sİİ, orta ve yüksek riskli PTE'de tedavi yönetiminde yol göstericidir. Tüm bu avantajlarıyla Sİİ trombolitik tedavi ihtiyacının belirlenmesinde kullanılabilir.

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

Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama: MA, EU; Analiz-yorum: EA, AÖİ; Veri sağlama: EA, UK; Yazım: MA; Gözden geçirme ve düzeltme: FA; Onaylama: EU.

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

Etik Kurul Onamı: Bu çalışma Ankara Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 12.07.2023, karar no: AEŞH-EK1-2023-335).

KAYNAKLAR

1. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-529.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
3. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-1046.
4. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;8:57(6):700-706.
5. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New electrocardiographic changes in patients diagnosed with pulmonary embolism. *J Emerg Med.* 2017;52(3):280-285.

6. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005;25(5):843-848.
7. Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, Fareed J, Darki A. Utility of blood cellular indices in the risk stratification of patients presenting with acute pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021;27:1-8.
8. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism. *Heart Lung.* 2015;44(4):340-343.
9. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4-11.
10. von Ungern-Sternberg SNI, Vogel S, Walker-Allgaier B, et al. Extracellular Cyclophilin A augments platelet-dependent thrombosis and thromboinflammation. *Thromb Haemost.* 2017;117(11):2063-2078.
11. Kim KH, Barazia A, Cho J. Real-time imaging of heterotypic platelet-neutrophil interactions on the activated endothelium during vascular inflammation and thrombus formation in live mice. *J Vis Exp.* 2013;74:50329.
12. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(34):6261-6272.
13. Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):3284.
14. Kars A, Sahin A, Kılıc K, Sakat MS, Bilen A. Systemic immune inflammation index in differentiated thyroid cancers. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2022;42(2):150-154.
15. Bittoni A, Pecci F, Mentrastrì G, et al. Systemic immune-inflammation index: A prognostic tiebreaker among all in advanced pancreatic cancer. *Ann Transl Med.* 2021;9(3):251.
16. Kınar A, Ulu Ş, Bucak A, Kazan E. Can Systemic Immune-Inflammation Index (SII) be a prognostic factor of Bell's palsy patients? *Neurol Sc.* 2021;42(8):3197-3201.
17. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: A 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *J Clin Med.* 2023;12(3):1128.
18. Cheng W, Bu X, Xu C, et al. Higher systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index levels are associated with stroke prevalence in the asthmatic population: A cross-sectional analysis of the NHANES 1999-2018. *Front Immunol.* 2023;14:1191130.
19. Zhao Z, Zhang X, Sun T, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: Systematic review and meta-analyses. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(2):e14100.
20. Gok M, Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: Systemic immune-inflammation index. *Scand Cardiovasc J.* 2021;55(2):91-96.
21. Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int.* 2001;116(2-3):189-195.
22. Venetz C, Labarère J, Jiménez D, Aujesky D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Hematol.* 2013;88(8):677-681.
23. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, et al. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and

- demographic characteristics. *Am J Epidemiol.* 1996;143(11):1107-1115.
24. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018;37(1):4-11.
 25. Balta S, Demirkol S, Kucuk U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodial Int.* 2013;17(4):668-669.
 26. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:123.
 27. Kayrak M, Erdoğan HI, Solak Y, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: A retrospective study. *Heart Lung Circ.* 2014;23(1):56-62.
 28. Kurtul A, Ornek E. Platelet to lymphocyte ratio in cardiovascular diseases: A systematic review. *Angiology.* 2019;70(9):802-818.
 29. Hu B, Yang XR, Xu Y. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-6222.
 30. Chen X, Ou Y, Wang Z, Liu H, Liu Y, Liu M. Association between systemic immune-inflammation index and risk of lower extremity deep venous thrombosis in hospitalized patients: A 10-year retrospective analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1211294.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE 2016-2021 YILLARI ARASINDA SAPTANAN BAĞIRSAK PARAZİTLERİNİN DAĞILIMI

*Distribution of Intestinal Parasites Detected in Ondokuz Mayıs University Faculty of
Medicine Hospital between 2016-2021*

Demet GÜR VURAL¹  Gülşah KARACAN TEMUR²  Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI¹ 
Kemal BİLGİN¹  Asuman BİRİNCİ¹ 

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, SAMSUN, TÜRKİYE

² Ordu Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ORDU, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bağırsak parazitlerinden kaynaklanan enfeksiyonlar ülkemizde ve tüm dünyada halk sağlığı problemleri arasında önemli yer kaplamaktadır. Bu çalışmada çeşitli gastrointestinal sistem şikayetleri ile hastanemizdeki kliniklere başvuran hastalardan gönderilen gaita örneklerinin, bağırsak parazitleri varlığı ve dağılımı açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Ocak 2016 - Aralık 2021 yılları arasında laboratuvarımıza gönderilen 22146 gaita örneği dahil edilmiştir. Kabul edilen gaita örnekleri makroskopik, nativ-lugol yöntemi, immün suprese olgularda modifiye asit fast boyama yöntemleri ile mikroskopik olarak incelenmiştir. Amip kisti saptanan olgularda *E. histolytica*'nın adezin antijeni varlığı monoklonal ELISA (*E. histolytica* II Techlab, Blaksburg VA 24060, USA) yöntemi ile araştırılmıştır. Ayrıca *Enterobius vermicularis* yumurtalarını araştırmak için selofan bant yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Gaita örneklerinin 321 (%1.42)'inde parazit varlığı tespit edilmiştir. Erkeklerin %1.67'sinde kadınların %1.22'sinde bağırsak paraziti saptanmıştır. Yıllara göre pozitiflik oranları değerlendirildiğinde 2021 yılı %1.85 oranı ile en yüksek bağırsak paraziti saptanan yıl olmuştur. Örneklerde en yüksek saptanan parazit %44.86 ile *Blastocystis spp.* olup, bunu sırasıyla %26.79 ile *Giardia intestinalis*, %24.92 ile amip kistleri ve %3.43 ile *Enterobius vermicularis* takip etmektedir.

Sonuç: Sonuçlarımız, bölgesel olarak bağırsak parazitlerinin varlığının devam ettiğini göstermektedir. Özellikle *Blastocystis spp.*'nin en yaygın parazit olarak tespit edilmesi, bu parazitin bölgedeki yaygınlığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak paraziti, prevalans, Samsun

ABSTRACT

Objective: Infections caused by intestinal parasites occupy an important place among public health problems in our country and all over the world. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the stool samples sent from patients who applied to the clinics in our hospital with various gastrointestinal system complaints in terms of the presence and distribution of intestinal parasites.

Material and Methods: 22146 stool samples sent to our laboratory between January 2016 and December 2021 were included in our study. Accepted stool samples were examined macroscopically and microscopically using the native-Lugol method. In immunosuppressed cases, they were examined microscopically using the modified acid-fast staining methods. The presence of *E. histolytica* adhesive antigen in cases with amoebic cysts was investigated by monoclonal ELISA (*E. histolytica* II Techlab, Blaksburg VA 24060, USA) method. In addition, cellophane tape method was used to investigate *Enterobius vermicularis* eggs.

Results: Parasites were detected in 321 (1.42%) of stool samples. Parasites were detected in 1.67% of men and 1.22% of women. Considering the positivity rates by year, 2021 was the year in which the highest intestinal parasites were detected with a rate of 1.85%. The highest parasite detected in the samples was *Blastocystis spp.* with 44.86%. It is followed by *Giardia intestinalis* with 26.79%, amoeba cysts with 24.92% and *Enterobius vermicularis* with 3.43%, respectively.

Conclusion: Our results show that intestinal parasites remain present in the region. Notably, the detection of *Blastocystis spp.* as the most common parasite reveals the prevalence of this parasite in the region.

Keywords: Intestinal parasites, prevalence, Samsun



Yazışma Adresi / Correspondence:
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, SAMSUN, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905054481392
Geliş Tarihi / Received: 18.02.2024

Dr. Demet GÜR VURAL
E-posta / E-mail: demet.gur@yandex.com
Kabul Tarihi / Accepted: 17.06.2024

GİRİŞ

Bağırsak parazitleri dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya üzerinde 3.5 milyardan fazla insanın bağırsak parazitleri ile enfekte olduğunu ve 450 milyon insanın hastalığı semptomatik olarak geçirdiğini belirtmiştir (2). İklim ve coğrafi şartlar, alt yapı sistemlerinin yetersizliği, bireylerin sosyoekonomik düzeylerinin düşüklüğü ve eğitim eksikliği gibi epidemiyolojik verilerin bağırsak parazitlerinin prevalansında önemli rol oynadığı bilinmektedir (1,3). Ülkemizin coğrafi konumu nedeniyle içinde bulunduğu iklim koşulları parazitler hastalıkların görülmesine olanak sağlamaktadır (4).

Bağırsak parazitleri bulantı, kusma, diyare, kabızlık, karın ağrısı, anüs etrafında kaşıntı gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Klinik etkileri özellikle çocuklarda daha ağır seyretmektedir. Malnütrisyon, anemi ve kronik enfeksiyon durumlarında gelişme geriliğine neden olabilmektedir (5).

Parazitik enfeksiyonların hem halk sağlığı hem de ülke ekonomisi üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı bölgesel olarak sıklıklarının belirlenmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında gastroenterit yakınmalarıyla hastanemize başvuran hastalardan alınan gaita örneklerinin, parazitoloji laboratuvarımızda incelenerek, saptanan bağırsak parazitlerin görülme sıklığı ve yaş, cinsiyet gibi değişkenlerle ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Parazitoloji Laboratuvarı'na gönderilen

22146 gaita örneği dahil edilmiştir. Dışkı örnekleri önce makroskopik olarak kıvamı, kokusu, kan içeriği, mukus ve erişkin parazit elemanlarının varlığı yönünden gözden geçirilmiştir. Makroskopik inceleme sonrası örnekler direkt bakı ve salin-lugol yöntemi ile ıslak preparatlar hazırlanarak ışık mikroskopunda DM750 (LEICA ICC50 W, USA) 10X ve 40X objektif büyütme ile parazit kist, trofozoit ve yumurtası yönünden araştırılmıştır. *Enterobius vermicularis* yumurtalarını saptamak için selofan bant yöntemi kullanılmıştır. *E. histolytica*'nın nonpatojen türlerden ayrımı için adezin antijeni varlığı monoklonal ELISA (*E. histolytica* II Techlab, Blakburg VA 24060, USA) yöntemi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılarak araştırılmıştır. Klinikler tarafından immüsuprese olduğu belirtilen hastalara modifiye asit fast boyama ayrıca uygulanmış ve preparatlar 100 objektif büyütme ile değerlendirilmiştir.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 23.11.2022; sayı no: 2022/500). Çalışmamız retrospektif olduğu için hasta onay bilgisine gerek duyulmadı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS programı ve ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde p değeri 0.05'in altında saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

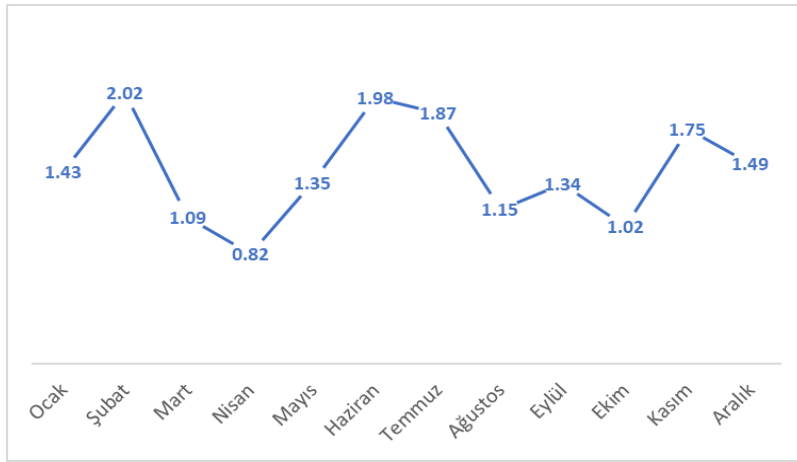
Çalışmamızda 5 yıllık süreçte incelenen 22146 (erkek: 11388, %51.42); kadın: 10758, %48.58) gaita örneğinin 321 (%1.45)' inde parazit varlığı tespit edilmiştir. Yıllara göre pozitiflik oranları değerlendirildiğinde 2016'da 15 (%0.92), 2017'de 41 (%1.15), 2018'de 50 (%1.03), 2019'da 101 (%1.73) 2020'de 61 (%1.81) ve 2021'de 53 (%1.85) bağırsak paraziti saptanmıştır. Yıllara göre dağılım oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Saptanan bağırsak paraziti oranlarının yıllara göre dağılımı

Hastalık etkeni	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Toplam	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
<i>G. intestinalis</i>	7	0.0042	15	0.0042	8	0.0016	20	0.0034	24	0.0071	12	0.0041	86	0.0038
<i>Amip kistleri</i>	0	0	2	0.0005	9	0.0018	32	0.0054	15	0.0044	22	0.0076	80	0.0036
<i>Blastocystis spp.</i>	7	0.0042	23	0.0064	29	0.0059	46	0.0078	20	0.0059	19	0.0066	144	0.0065
<i>E. vermicularis</i>	1	0.0006	1	0.0002	4	0.0008	3	0.0005	2	0.0005	0	0	11	0.0005
Toplam gelen örnek sayısı	1631	7.36	3557	16.06	4868	21.98	5845	26.39	3375	15.24	2870	12.96	22146	100
Toplam pozitif	15	0.92	41	1.15	50	1.03	101	1.73	61	1.81	53	1.85	321	1.45

Yıllara göre saptanan parazit dağılımına bakıldığında 2019 yılından itibaren artış olduğu görülmektedir ve yıllara göre parazit saptanmasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.00) (Tablo 1). Parazit görülme oranlarının aylara göre dağılımı

incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.00). En çok şubat (%2.02), en az nisan (%0.82) ayında parazit saptanmıştır. Aylara göre parazit dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1: Aylara göre saptanan parazit oranlarının % dağılımı

Bağırsak parazitlerinin saptanma oranlarının cinsiyetlere göre dağılımlarına bakıldığında erkeklerde (%0.86) kadınlara (%0.59) göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$).

Yaşlara göre parazit görülme sıklığı ele alındığında 0-17 yaş grubunda: 128 (%1.25); 18-44 yaş aralığında: 84 (1.47); 45-64 yaş aralığında 56 (%1.58) olmakla birlikte en yüksek pozitiflik 65 yaş ve üzerinde 53(%2.03)

saptanmıştır. Yaş gruplarına göre parazit görülme sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$).

Örneklerde en yüksek saptanan parazit *Blastocystis spp.* (%44.86) olup, onu sırasıyla *Giardia intestinalis* (%26.79), amip kistleri (%24.92) ve *Enterobius vermicularis* (%3.43) takip etmektedir. Saptanan parazitlerin türlere göre dağılımı Tablo 2’te verilmiştir.

Tablo 2: Saptanan bağırsak parazitlerinin türlere göre dağılımı

Parazitler	N	Pozitif saptanan örnek sayısına oranı %	Toplam örnek sayısına oranı %
<i>G. intestinalis</i>	86	26.79	0.39
<i>Amip kistleri</i>	80	24.92	0.36
<i>Blastocystis spp.</i>	144	44.86	0.65
<i>E. vermicularis</i>	11	3.43	0.05
Toplam	321	100	1.45

Amip kisti saptanan toplam 80 olgunun 32’sinde adezin antijeni varlığı ELISA yöntemi ile araştırılmış ve 8 (%25) tanesinde adezin antijeni pozitif saptanmıştır.

TARTIŞMA

Parazit enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir yer kaplamakta ve halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bağırsak parazitlerinin görülme sıklıkları insan hareketlerine, coğrafik şartlara, ekonomik duruma, alt yapı sorunlarına bağlı olarak yıllar içerisinde değişim gösterebilmektedir (6,7). Ülkemizde çeşitli bölgelerde farklı zaman aralıklarında bağırsak parazitlerinin prevalansını ortaya koymak için çalışmalar yapılmıştır. Polat ve ark. 2012-2018 tarihleri arasında İstanbul’da yaptıkları çalışmada saptanan bağırsak paraziti oranını %2.96 olarak saptamışlardır (8). Gürbüz ve ark. 2011-2018 yılları arasında İzmir’de saptanan parazit oranını %6 olarak bildirmişlerdir (9). Tüzemen ve ark. 2011-2015 tarihleri arasında Bursa’da saptanan parazit oranını %3.6 olarak (10) Akıneden ve ark. 2016- 2020

tarihleri arasında Aksaray’da saptanan parazit oranını %13.7 olarak belirlemişlerdir (11). Alas ve ark. 2020-2021 tarihleri arasında Mardin’de yaptıkları çalışmada bağırsak paraziti oranını %12.3 olarak bildirmişlerdir (12). Öncel ve ark. 2015-2016 tarihleri arasında Şanlıurfa’da %31.6 oranında bağırsak paraziti saptamışlardır (13). Günbey ve Toraman 2018-2021 yıllarını kapsayan çalışmalarında %1.4 oranında bağırsak paraziti tespit etmişlerdir (14). Bu çalışmaların sonuçlarına bakacak olursak bağırsak parazitlerinin dağılımının coğrafik şartlara, hijyen ve beslenme alışkanlıklarına, sosyoekonomik yapıya bağlı olarak bölgesel farklılıklar gösterdiğini söyleyebiliriz.

Üniversitemizde daha önce yapılan bir çalışmada Çaycı ve ark. 2014-2016 yılları arasında saptanan bağırsak paraziti oranını %1.84, en sık saptanan paraziti ise *G. intestinalis* (%0.89) olarak bildirmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda ise 5 yıllık süreçte saptanan parazit oranı %1.45 olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak 2019 yılından itibaren saptanan parazit oranında artış olması parazitler enfeksiyonların bölgemizde günümüzde de önemli bir

halk sorunu olarak devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda en sık saptanan bağırsak paraziti ise *Blastocystis spp.* (%0.65) olup bunu *Giardia intestinalis* (%0.39) takip etmektedir.

Yakın dönemli çalışmalarda saptanan bağırsak parazitlerini sıklık sırasına göre Polat ve ark. *Blastocystis spp.* (%1.87), *Giardia intestinalis* (%0.51), *E. vermicularis* (%0.372), amip kisti (%0.043) olarak, Gürbüz ve ark. *Blastocystis spp.* (%4.8), non-patojen amipler (%0.7), *G. intestinalis* (%0.4), *E. vermicularis* (%0.3) olarak, Alas ve ark. *Blastocystis spp.* (%8.3), *Giardia intestinalis* (%1.3), *E.coli* (%1.7), *E. vermicularis* (%0.7) olarak bildirmişlerdir (7,8,11). Patojenitesi tartışmalı olan *Blastocystis spp.*'nin prevalansı gelişmiş ülkelerde %1.5-10, gelişmekte olan ülkelerde %30-50 olarak bildirilmektedir (15). İshal, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar ile birlikte 40x'lik mikroskop büyütmesinde her alanda 5 ve daha fazla görülmesi halinde, başka bir etken yoksa patojen olarak kabul edilebildiği gibi; asemptomatik kolonizasyon, virulans kanıtı olabilecek yapılarının olmaması ve tedavi ile şikayetlerde her zaman iyileşme olmaması gibi nedenlerden ötürü normal bağırsak florası olarak da kabul edilebilmektedir (15,16). Ülkemizde *E. vermicularis* görülme oranları %0.3-11 arasındadır. Bizim çalışmamızda ise *E. vermicularis* %0.05 olarak bulunmuştur (8,9,17). *E. vermicularis*'in çoğunlukla oyun çağındaki çocuklarda ve ilköğretim öğrencilerinde genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bilinmektedir (18). Çalışmamızda da *E. vermicularis* yumurtası saptanan tüm olgular 22 yaş ve altı olup, 8'i (%72.73) 15 yaş ve altı olgulardan oluşmaktadır. Kişisel hijyenin henüz yeteri kadar gelişmemiş olması ile *E. vermicularis*'in kişiden kişiye kolay bulaşıyor olması bu yaş grubunda yaygın görülmesinin nedenleri arasında gösterilebilir (19).

Parazit saptanma oranları aylara göre değerlendirildiğinde çalışmamızda; en fazla parazit görülen ay şubat (%2.02), en az parazit görülen ay ise nisan (%0.82) ayıdır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda bahar ve yaz aylarında parazit enfeksiyonlar daha sık saptanmıştır (20,21,24).

Çalışmamızda cinsiyete göre parazit saptanma oranlarına bakıldığında erkeklerde %0.86 kadınlarda %0.59 oranında parazit varlığı saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar tespit edilmekle birlikte; bağırsak parazitleri ile cinsiyet arasında belirgin bir korelasyon olmadığı görüşü hakimdir (22-24).

Sonuç olarak; çalışmamızda, bağırsak parazitlerinin beş yıl boyunca hastanemize başvuran hastalarda tespit edilen dağılımları retrospektif olarak incelenmiştir. Sonuçlarımız, bölgesel olarak bağırsak parazitlerinin varlığının devam ettiğini göstermektedir. Özellikle

Blastocystis spp.'nin en yaygın parazit olarak tespit edilmesi, bu parazitin bölgedeki yaygınlığını ortaya koymaktadır.

Çatışma beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı oranı beyanı: Ana fikir: DGV Analiz: YTÇ, AB Veri sağlama: GKT, AB Yazım: DGV, GKT Düzeltme: YTÇ, KB, AB Onay: DGV, GKT, YTÇ, KB, AB

Destek ve teşekkür beyanı: Araştırmamızın gerçekleştirilmesi için herhangi bir maddi destek sağlanmamıştır.

Etik kurul onamı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 23.11.2022; sayı no: 2022/500).

KAYNAKLAR

1. Al-Delaimy AK, Al-Mekhlafi HM, Nasr NA et al. Epidemiology of intestinal polyparasitism among Orang Asli school children in rural Malaysia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(8):e3074.
2. World Health Organization (WHO). Intestinal parasites. Erişim tarihi: 7 July 2010/http://apps.who.int/ctd/intpara/burdens.htm.
3. Okyay P, Ertug S, Gultekin B, Onen O, Beser E. Intestinal parasites prevalence and related factors in school children, a western city sample-Turkey. *BMC Public Health.* 2004;4(1):1-6.
4. Değirmenci A, Sevil N, Güneş K, Yolasiğmaz A, Turgay N. Distribution of intestinal parasites detected in the parasitology laboratory of the Ege University Medical School Hospital, in 2005. *Türkiye Parazitol Derg.* 2007;31(2):133-135.
5. Ulukanlıgil M. Şanlıurfa'da okul çocuklarında uygulanan bağırsak solucanları kontrol programının 2001-2005 sonuçları. *Türkiye Parazitol Derg.* 2006;30(1):39-45.
6. Östan İ, Kilimcioğlu AA, Girginkardeşler N, Özyurt BC, Limoncu ME, Ok ÜZ. Health inequities: Lower socio-economic conditions and higher incidences of intestinal parasites. *BMC Public Health.* 2007;7(1):1-8.
7. Gülmez D, Sarıbaş Z, Akyön Y, Ergüven S. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi parazitoloji laboratuvarı 2003-2012 yılları sonuçları: 10 yıllık değerlendirme. *Türkiye Parazitol Derg.* 2013;37(2):97-101.
8. Polat E, Özdemir S, Sirekbasan S. İstanbul'da bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı: Yedi yıllık retrospektif analiz. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020;44(3):139-142.
9. Gürbüz CE, Gülmez A, Özkoç S et al. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg.* 2020;44(2):83-87.
10. Tüzemen NÜ, Alver O, Ener B. Uludağ Üniversitesi Parazitoloji Laboratuvarında 2011- 2015 yılları arasında incelenen dışkı örneklerinde parazit enfeksiyon sıklığının araştırılması. *Flora.* 2017;22(4):160-165.
11. Akıncı A. Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2020 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Aksaray Üni Tıp Bil Derg.* 2021; 2(3):13-16.
12. Alas SE, Cengiz ZT, Yılmaz H. Derik Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda intestinal parazitlerin

- varlığının araştırılması. *Doğu Karadeniz Sağlık Bil Derg.* 2022;1(1):1-8.
13. Öncel K, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ekim 2015-Ekim 2016 tarihleri arasında incelenen dışkı örneklerindeki parazit dağılımı. *Türkiye Parazit Derg.* 2018;42(1):20-27.
 14. Tanrıverdi Çaycı Y, Hacıeminoğlu K, Birinci A. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarında 2014-2016 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. *KOU Sag Bil Derg.* 2017;3(3):6-8.
 15. Tunalı V, Öztürk EA, Ünver A, Turgay N. Gastrointestinal sistem ve dermatolojik yakınmaları olan hastalarda *Blastocystis* prevalansı ve *Blastocystis spp.* yoğunluğunun semptomatolojiye etkisi. *Türkiye Parazit Derg.* 2018;42(4):254-257.
 16. Sirekbasan S. Hastalıkta. in: Demir H, Eraslan M, Güler A.(editörler). Sağlık Bilimlerinde Akademik Çalışmalar. 2th ed. Cetinje-Montenegro. Iype, 2019:103-109.
 17. Selek MB, Bektöre B, Karagöz E, Baylan O, Özyurt M. 2012-2014 yılları arasındaki üç yıllık dönemde hastanemiz parazitoloji laboratuvarına kabul edilen dışkı örneklerinde saptanan parazitlerin dağılımı. *Türkiye Parazit Derg.* 2016;1(40):137-140.
 18. Özdil K, Karataş N, Zincir H. Halk sağlığı uygulamalarının *Enterobius vermicularis*'in korunma ve kontrolündeki önemi. *Neşehir Bilim ve Teknoloji Derg.* 2020;9(2):154-163.
 19. Aytar AA, Öztürk EC, Göçmen S et al. Öğrencilerde bağırsak parazitlerinin ve hijyen bilgi düzeylerinin araştırılması. *Türkiye Parazit Derg.* 2015;39(4):277.
 20. Polat E, Özdemir S, Sirekbasan S. İstanbul'da bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı: Yedi yıllık retrospektif analiz. *Türkiye Parazit Derg.* 2020;44(3):139-142.
 21. Tüzemen NÜ, Alver O, Ener B. Investigation of parasitic infection rate in stool samples submitted to Uludag University Parasitology Laboratory between 2011-2015. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol.* 2017;22(4):160-165.
 22. Akpolat N, Çakır F, Çiçek M, Bilden A. 2011-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg.* 2022;46(2):119-123.
 23. Pektaş B, Gökmen AA, İnci A, Biten AA, Keşli R. Bir eğitim araştırma hastanesi'nde üç yıllık bağırsak parazitlerinin dağılımı. *J Clin and Exp Invest.* 2015;6(3):269-273.
 24. Günbey F, Toraman ZA. Üniversite hastanesine başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı: Dört yıllık retrospektif inceleme. *Türkiye Parazit Derg.* 2024;48(1):27-31.

TRANSITION TO THE SPECIAL NEEDS REPORT FOR CHILDREN (SNRC): AN ANALYSIS OF REFERRALS TO CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY OVER THE LAST THREE YEARS

Çocuklar için Özel Gereksinim Raporuna (ÇÖZGER) Geçiş: Son Üç Yılda Çocuk ve Ergen Psikiyatrisine Başvuruların Analizi

Duygu KABA¹  Semra ÇELİK¹  Hande ÇELİK¹  Gözdenur BOZKURT¹ 
Ece Naz BAŞARIR¹  Rahime Duygu TEMELTÜRK² 

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Başkent University, ANKARA, TÜRKİYE

² Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Ankara University, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Following the enactment of the Special Needs Report for Children (SNRC) regulation on February 20, 2019, several changes were made to the reporting system. The field of child psychiatry is among the leading specialties issuing SNRC reports. This study aimed to evaluate the psychiatric and other medical diagnoses of cases referred to pediatric and adolescent psychiatry for SNRC, determine their level of needs, and discuss the new regulation in the context of existing literature.

Material and Methods: Demographic and clinical characteristics, as well as levels of needs and relevant areas, were retrospectively analyzed for cases aged 0-18 who presented to a university hospital's pediatric and adolescent psychiatry clinic between January 2021 and January 2024.

Results: A total of 986 children and adolescents, comprising 331 (33.6%) females and 655 (66.4%) males, with a mean age of 10.27±3.77 years, were included in the study. The most common reason for SNRC referral in the 0-4 age group was speech delay (n=32, 45.1%) while learning difficulties were predominant in other age groups. Analysis of psychiatric diagnoses under SNRC revealed delayed milestone diagnosis as the most common at 45.7% (n=451), followed by specific learning disorder (n=312, 31.6%) and autism spectrum disorder (n=154, 15.6%). Non-psychiatric diagnoses showed that 28.8% (n=284) of cases had at least one accompanying medical disease, including cerebral palsy (n=65, 6.5%), sensorineural hearing loss (n=47, 4.8%), epilepsy (n=37, 3.8%), and Down syndrome (n=21, 2.1%). Additionally, 20% (n=198) of cases exhibited special needs in at least one non-psychiatric area, with motor development being the most common domain (n=125, 63.1%).

Conclusion: These findings highlight the diversity of needs among children and adolescents receiving SNRC reports. Accurate evaluation and reporting of special needs in child and adolescent psychiatry are crucial for enhancing individuals' quality of life and providing necessary support.

Keywords: Disabled children, child psychiatry, children's health

ÖZ

Amaç: 20 Şubat 2019 tarihinde yürürlüğe giren 'Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu' (ÇÖZGER) ile rapor sisteminde birtakım değişikliklere gidilmiştir. Çocuk psikiyatrisi bölümü en fazla ÇÖZGER raporu çıkaran branşlardan biridir. Bu çalışmada ÇÖZGER için çocuk ve ergen psikiyatrisine başvuran olguların psikiyatrik ve diğer tıbbi tanıların değerlendirilmesi, gereksinim düzeylerinin belirlenmesi ve yeni yönetmeliğin mevcut literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2021 ile Ocak 2024 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine başvuran 0-18 yaş olguların demografik ve klinik özellikleri ile gereksinim düzeyleri ve ilgili alanlar geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 331'i (%33.6) kız, 655'i (%66.4) erkeklerden oluşan ve yaş ortalaması 10.27±3.77 yıl olan 986 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. 0-4 yaş grubunda ÇÖZGER'e en sık başvuru nedeni konuşma geriliği iken (n=32, 45.1%), diğer yaş gruplarında öğrenmekte zorluk olmuştur. ÇÖZGER kapsamında psikiyatrik tanımlar incelendiğinde, en sık olarak %45.7 (n=451) ile gecikmiş dönüm noktası tanısının konulduğu bunu sırasıyla özgül öğrenme bozukluğu (n=312, %31.6) ve otizm spektrum bozukluğu (n=154, %15.6) tanımlarının izlediği belirlenmiştir. Psikiyatri dışındaki tanımlar incelendiğinde tüm olguların %28.8 (n=284)'inde en az bir tıbbi hastalığın eşlik ettiği saptanmıştır. Bu tanımların sırasıyla serebral palsi (n=65, %6.5), sensorinöral işitme kaybı (n=47, %4.8), epilepsi (n=37 %3.8) ve Down Sendromu (n=21, %2.1) olduğu belirlenmiştir. Olguların %20 (n=198)'inde en az bir psikiyatri dışı alanda özel gereksinim ihtiyacı mevcut olup bunun en sık Hareket Gelişimi Alanı'ndan (n=125, %63.1) olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu bulgular, ÇÖZGER raporu alan çocuk ve ergenlerin gereksinimlerinin çeşitliliğini vurgulamaktadır. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde özel gereksinimlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve raporlanması, bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve ihtiyaç duydukları destekleri sağlamak için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Engelli çocuklar, çocuk psikiyatrisi, çocuk sağlığı



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Başkent University, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90312 203 68 68

Received / Geliş Tarihi: 18.03.2024

Duygu KABA

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Başkent University, ANKARA, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: duyukaba72@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 23.04.2024

INTRODUCTION

Individuals with special needs are defined as those who experience varying degrees of impairment or dysfunction in their physical, mental, emotional, social, sensory, and intellectual abilities due to various internal or external reasons, either from birth or during later developmental stages (1). This condition results in an inability to meet the requirements of normal life and to benefit from general education services. Over time, various terms have been used to describe these individuals, influenced by socio-cultural, and economic characteristics, as well as technological and scientific developments worldwide. Terms such as "abnormal," "privileged," "disabled," "handicapped," "inadequate," and "in need of special education" were used in the past. However, in recent years, the term "individuals with special needs" has been preferred to prevent stigmatization (2). The World Health Organization proposes a three-dimensional approach to special needs in health, comprising impairment, disability, and handicap (3). In the Türkiye Disability Survey, it is stated that 12.29% of the total population and 8.78% of children and young people are "disabled" (4). In child and adolescent psychiatry, health board reports are issued for children with special needs to enable them to benefit from social, educational, and economic rights. The Disabled Health Board Report, which was designed to cater to both children and adults, was superseded by the 'Regulation on Special Needs Assessment for Children,' which came into force on February 20, 2019 (5,6). As a result, a separate report specifically for children called the "Special Needs Report for Children (SNRC)" has been introduced. Consequently, SNRC aims to document children's needs differently from adults to facilitate their access to healthcare, education, rehabilitation, and various social and economic rights and services. The absence of specific provisions for the child age group in the previous regulations posed significant challenges, particularly concerning the evaluation of infants diagnosed with well-known developmental conditions such as Down syndrome. Additionally, the transition from the term "disability" to "special needs" in conjunction with SNRC, along with the removal of terms that could engender prejudice or discrimination from the report, underscores its importance (7,8). In the former regulations, disability rates for each system were expressed as percentages (%) in disability health board reports, whereas in SNRC, these rates are delineated as special need levels for specific special need areas. SNRC's special need levels range from "Has special needs (HSN)" to "Has special condition needs (HSCN)", comprising seven degrees. Three special need areas have been identified in conjunction with psychiatry within SNRC, namely cognitive development, child and adolescent psychiatry,

and language-speech-communication development. 'Cognitive Development Area' encompasses cognitive developmental delays (CDD) and intellectual disabilities (ID); 'Child and Adolescent Psychiatry Area' incorporates various disorders such as schizophrenia, autism spectrum disorder (ASD), mood disorders, and specific learning disorder (SLD). It is emphasized that terminology such as "mental retardation" should be replaced with "delayed milestone" in the cognitive development area. Furthermore, diagnoses mostly reported in the Ear Nose Throat (ENT) diseases area, such as receptive expressive language impairment, stuttering, phonological disorder, articulation disorder, social (pragmatic) communication disorder, and voice disorder, are now included in SNRC within the domains associated with child and adolescent psychiatry.

Given the increasing number of psychiatric referrals among children and adolescents in Türkiye in recent years, along with the expanded scope of psychiatric diagnoses through SNRC, it is crucial to ensure accurate and comprehensive psychiatric diagnoses and referrals based on the level of need. There is limited literature available on the psychiatric fields and requirement levels covered in SNRC (7-9). This study aims to investigate the clinical characteristics, and psychiatric and comorbid diagnoses of cases presenting to a tertiary university hospital for SNRC evaluation. It seeks to determine the diagnoses and requirement levels according to SNRC, discuss them with existing literature, and highlight any discrepancies or areas needing further attention.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted, including all SNRC applications to the Department of Child and Adolescent Psychiatry at the Faculty of Medicine, Başkent University, between January 1, 2021, and January 1, 2024. For recurrent applications, the latest submission information was considered. The study examined the age, gender, reasons for application, psychiatric diagnoses, other medical conditions causing special needs, and the level of special needs among patients aged 0-18 years. Patient information was obtained from hospital records, and diagnoses were classified according to the International Classification of Diseases (ICD-10) codes.

In our hospital, to obtain an SNRC report, the legal guardian of the patient can directly apply to the child psychiatry clinic, or the patient may be referred to child psychiatry for mental and psychological evaluation from other specialties related to their medical condition (such as pediatrics, pediatric neurology, otorhinolaryngology, physical therapy, etc.). However, all SNRC applications in the last 6 months have been subjected to psychiatric examination at the child psychiatry clinic. Cases

undergo psychiatric examination by child psychiatry specialists, followed by a determination of their mental and cognitive levels by experienced and certified psychologists in the field. For this purpose, the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R or WISC-IV) is used for children aged 6 and above, while the “Ankara developmental screening inventory” (AGTE) is applied to evaluate developmental levels in children under 6 years old. “The specific learning difficulties battery” is used for assessing SLD. The ethics committee approval was received from the regional ethics committee to conduct the study (Protocol Number: KA24/98)

Ankara Developmental Screening Inventory: AGTE, developed by Savaşır et al. (1995), assesses the development and skills of children aged 0-6 years based on information obtained from caregivers (10). AGTE comprises four developmental domains: Language-cognition, fine motor, gross motor, and social skills-self care, from which a total developmental score is derived. *Wechsler Intelligence Scale for Children:* WISC was developed by Wechsler in 1949 and revised in 1974 (11). The Turkish standardization, validity, and reliability study of WISC-R was conducted by Savaşır and Şahin (12). This intelligence test consists of 12 subtests, including verbal and performance skills, from which verbal, performance, and total intelligence scores are calculated.

The Wechsler Intelligence Scale for Children-IV: WISC-IV was developed to measure the cognitive abilities of children aged 6-16 years. WISC-IV has four factors with established validity through psychometric measurements, comprising 10 core and five supplemental subtests. Five converted scores can be obtained from WISC-IV. This scale has been standardized into Turkish (13,14).

The Specific Learning Difficulties Battery: The SLD Battery used in the study was based on Korkmazlar's

(1992) work and expanded with new tests in subsequent studies (15). The expanded battery consists of 9 tests, including a reading test, writing test, alphabet letters, addition, and multiplication table questions according to grade level, questions about months and days and temporal relationships, Gessel shapes, clock drawing test, Head's left-right discrimination test, and Harris lateralization test (16).

Statistical Analysis

The SPSS 25.0 software package was used for statistical data analysis. Descriptive data were presented as numbers and percentages for categorical variables and as the mean and standard deviation for numerical variables. The chi-square test was used to compare categorical variables between independent groups. The normal distribution of numerical data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. A significance level of $p < 0.05$ was considered.

RESULTS

Within the scope of the study, the mean age of the 986 cases whose reports were examined was 10.27 ± 3.77 years, with 331 (33.6%) being female and 655 (66.4%) being male. It was observed that 41.5% of the cases ($n=409$) applied to renew their previous reports, 54.8% ($n=540$) applied for their first report, and 3% ($n=29$) applied to terminate their current report. The most common reason for the application was academic underachievement ($n=459$, 46.6%), followed by speech delay ($n=164$, 16.6%), and social interaction difficulties ($n=106$, 10.8%). The reasons for application according to the age groups of the patients are shown in Table 1. Consequently, speech delay was the most common reason for application in the 0-4 age group ($n=32$, 45.1%), while learning difficulties/academic underachievement was the most common reason for application in other age groups (Table 1).

Table 1: Examining application reasons across age groups

	0-4 years n (%)	5-9 years n (%)	10-14 years n (%)	15-17 years n (%)	Total n (%)
Speech delay	32 (45.1)	122 (27.9)	7 (2.0)	3 (2.2)	164 (16.6)
Developmental problems	12 (16.9)	51 (11.7)	19 (5.5)	6 (4.4)	88 (8.9)
Articulation problems	0	5 (1.1)	4 (1.2)	0	9 (0.9)
Learning problems	1 (1.4)	138 (31.6)	237 (69.1)	83 (61.5)	459 (46.6)
Social problems	9 (12.7)	56 (12.8)	29 (8.5)	12 (8.9)	106 (10.8)
Hearing loss	3 (4.2)	6 (1.4)	4 (1.2)	0	13 (1.3)
Chronic medical illness	14 (19.7)	31 (7.1)	34 (9.9)	25 (18.5)	104 (10.6)
Behavioral problems	0	6 (1.4)	6 (1.7)	2 (1.5)	14 (1.4)
Cancellation of report	0	22 (5.0)	3 (0.9)	4 (3.0)	29 (2.9)

WISC-R was administered to 52.8% of the children, AGTE to 39.6%, and WISC-IV to 0.9%. When psychiatric diagnoses were examined within the scope of SNRC, the most common diagnosis was delayed milestone, accounting for 58.1% (n=573) of cases (including cognitive developmental delay, and intellectual disabilities), with Mild Intellectual Disability being the most common diagnosis within this category. When diagnoses within the field of Child and

Adolescent Psychiatry were examined, it was found that 31.6% (n=312) of all cases had SLD, and 15.6% (n=154) had ASD. Regarding the gender distribution of diagnoses in SNRC, it was observed that ASD and speech-language-communication disorders were significantly more common in males, while borderline mental capacity (BMC) was more common in females (Table 2).

Table 2: The distribution of diagnoses made within the scope of child and adolescent psychiatry analyzed according to gender

Psychiatric diagnoses	Female n (%)	Male n (%)	Total n (%)	p	χ^2
Developmental delay (mild)	52 (15.7)	99 (15.1)	151 (15.3)	0.763	0.09
Developmental delay (moderate/severe)	8 (2.4)	16 (2.4)	24 (2.4)	0.866	0.028
Borderline mental capacity	10 (3)	8 (1.2)	18 (1.8)	0.023	5.14
Intellectual disability (mild)	61 (18.4)	104 (15.9)	165 (16.7)	0.126	2.34
Intellectual disability (moderate)	11 (3.3)	26 (4.0)	37 (3.8)	0.614	0.25
Intellectual disability (severe)	18 (5.4)	38 (5.8)	56 (5.7)	0.743	0.11
Learning disability	117 (35.3)	195 (29.8)	312 (31.6)	0.176	1.83
Autism spectrum disorder	33 (10.0)	121 (18.5)	154 (15.6)	0.001	12.06

χ^2 : Chi-square test

In the context of child and adolescent mental health and disorders, 46.8% of cases (n=461) were identified in the child and adolescent psychiatry area, 58.1% (n=573) in the cognitive development area, and 29.2% (n=288) in the speech-language-communication development area with varying degrees of special needs.

Of 986 cases, 342 (34.7%) were identified with special needs in multiple areas. Among these cases, 127 (37.4%) were identified with special needs in both cognitive development and child and adolescent psychiatry areas, 231 (67.5%) in cognitive development and speech-language-communication areas, 78 (23%) in child and adolescent psychiatry and speech-language-communication areas, and 47 (14%) were found to have special needs in all three areas. In 25 cases (2.5%), BMC and SLD diagnoses were noted together. All cases with special needs in all three areas were diagnosed with BMC, SLD, and speech disorders. When examining the levels of special needs in the child and adolescent psychiatry area in SNRC, it was observed that the majority (n=308, 66.8%) were reported as HSN and (n=152, 33%) as HSCN. Similarly, in the cognitive development area (64.2% HSN, 24% HSCN, and 11% mild HSN) and in the speech-language-communication area, HSN and HSCN were most frequently reported (85% and 13.5%, respectively).

When diagnoses outside of psychiatry were examined, it was found that 28.8% of all cases (n=284) had at least one accompanying medical illness. Among these cases, 65 (6.5%) were diagnosed with cerebral palsy, 47 cases (4.8%) with sensorineural hearing loss, 36 cases with epilepsy (3.7%), and 21 cases with Down syndrome (2.1%). In 20% of cases (n=198), special needs were identified in at least one non-psychiatric area. The majority of these were from the motor development area (n=125, 63.1%), followed by the Hearing Function-ENT Area (n=47, 23.7%). These were followed by the hereditary congenital diseases area (n=41, 20.7%) and the nervous system area (n=37, 18.7%). Table 3 lists the special needs areas of the cases and the most diagnosed conditions in these areas.

In SNRC, the highest special needs level they received among all departments is taken into consideration for the result. Consequently, it was found that 53.9% of cases (n=531) had an HSN, 35% (n=345) had an HSCN, 4.6% (n=45) had a mild HSN, 15.2% (n=198) had a moderate HSN, and 5.5% (n=54) were reported to have no special needs. No statistical significance was found in the comparison of special needs levels between genders (p>0.05).

Table 3: The special needs areas of the cases and the most common medical conditions in these areas

Special Needs Areas	Total (n=986) n (%)	Most common diagnosis	n (%)
Cognitive development	573 (58.1)	Intellectual disability (mild)	165 (16.7)
Child and adolescent psychiatry	461 (46.8)	Learning disability	312 (31.6)
Motor development	125 (12.7)	Cerebral palsy	65 (6.5)
Auditory function - Ear nose throat	47 (4.8)	Sensorineural hearing loss	47 (4.8)
Genetic disorders	41 (4.2)	Down syndrome	21 (2.1)
Nervous system	37 (3.8)	Epilepsy	36 (3.7)
Visual function	12 (1.2)	Impairment of eye movements	5 (0.5)
Circulatory system	15 (1.5)	Tetralogy of Fallot	3 (0.3)
Metabolic diseases	9 (0.9)	Mucopolysaccharidosis	5 (0.5)
Nephrology	9 (0.9)	Renal transplant recipient	4 (0.4)
Digestive system	3 (0.3)	Liver transplant recipient	3 (0.3)
Genitourinary system/Surgery	2 (0.2)	Bladder dysfunction	2 (0.2)
Hematology-Oncology	1 (0.1)	Medulloblastoma	1 (0.1)

DISCUSSION

In this study, cases that applied to child and adolescent psychiatry for SNRC evaluation over the past 3 years were examined. Unlike previous studies that focused on evaluating SNRC data within the psychiatric scope, our research was conducted on a large sample from a tertiary university hospital in Ankara, where health board reports are issued intensively.

In the study, it was found that most cases (66.4%) applying to SNRC were male; significantly higher rates of ASD and speech-language communication disorders were observed in males, while BMC diagnosis was significantly higher in females. Consistent with our findings, other SNRC studies have reported that applicants ranged from 62.0% to 67.3% males (7-9,17). Furthermore, according to the Türkiye Statistical Institute (TÜİK) 2010 data, it has been reported that the proportion of males among the disabled population is higher than that of females (18). Research on health board reports has indicated that the predominant occurrence of males is often attributed to higher rates of neurodevelopmental psychiatric disorders such as ID, ASD, SLD, and speech and language disorders in these reports (19).

Within the scope of our research, we have found that cases most frequently receive diagnoses in the areas of cognitive development, followed by child and adolescent psychiatry, and lastly language speech-communication development. In our study, when psychiatric diagnoses were evaluated according to SNRC, it was observed that the most common diagnosis was delayed milestone, followed by ID and ASD diagnoses. This ranking of special needs areas and psychiatric diagnoses is like that found in previous studies (9,17). Moreover, the frequency of SLD among referrals was found to be 31.6%, while the frequency of ASD was 15.6%. It is thought that the difference in these

rates compared to the study by Temeltürk et al., where the rates were reported as 33.4% and 5% respectively, could be due to differences in the age groups studied. In that study, it was observed that preschool children with more frequent diagnoses of ASD and less frequent diagnoses of SLD were not included in the study. Indeed, similar results have been found in other studies that encompass the age range of 0-18 years, which aligns with our findings (7-9,20,21).

In our study, a significant portion of cases (29.6%) were diagnosed in the field of language and speech, which was found to be like the before SNRC period (30.7%) (7). It is known that children with ID have slower language development compared to typically developing children. They use shorter and simpler sentences than their peers, and articulation disorders and stuttering are more common among them (22). Consistent with our study, the literature states that the frequency of cases diagnosed by the health board from departments other than child and adolescent psychiatry varies between 20-57% (9,23); it is also emphasized that the area of special needs most frequently identified by departments other than child psychiatry is the 'Area of motor development' (7,8,17). It is thought that this situation arises because retardation in motor development commonly accompanies ID, cerebral palsy, and various hereditary diseases which are prevalent among SNRC applications (24).

Before SNRC, the disability rate for cases with mild symptoms and a diagnosis of atypical autism, as indicated in reports, was 40%, whereas, in SNRC, a single special needs level (HSCN) has been determined for ASD, corresponding to a disability rate range of 90-99%. Similarly, Type 1 DM and Down syndrome are also conditions that receive a disability rate in the 90-99% range. These changes have led to an increase in reports falling within the 90-99% range compared to

before SNRC reports (7). This situation has facilitated both physicians' evaluations and the access of children with special needs to health, education, rehabilitation, and other social and economic rights and services.

In a study involving physicians from different regions of Türkiye, it was indicated that a considerable number of physicians assigned special needs levels such as moderate, advanced, very advanced, or marked HSN to children whose cognitive development is below -3 standard deviations, in addition to HSCN (25). This demonstrates the provision of diverse levels of special requirements for children with cognitive impairments across similar severity levels. Levels can be specified for children diagnosed with mild intellectual disability. This indicates adopting a common approach; these children are evaluated as moderate HSN based on their functionality or as mild HSN. In our study, it was observed that in children with cognitive development below -3 SD, HSCN was provided according to the regulation, whereas in children with mild ID, HSN, and mild HSN were provided. It was determined that in our clinic, diagnoses of moderate, advanced, very advanced, or marked HSN are rarely used in the field of child and adolescent psychiatry. Reported inconsistencies among physicians could potentially impact the economic and social rights acquired by children and their families. Therefore, it is recommended that physicians undergo online training on the regulations established by SNRC to ensure consistency in reporting (25).

According to the regulations, the physician authorized by the chief physician for SNRC is defined as a trained pediatrician specializing in child health and diseases. However, it has been reported that in many hospitals where SNRC is implemented, there is no designated SNRC-authorized physician (25). In another study, it was noted that unless directed to the child and adolescent mental health by an SNRC-authorized physician, children with special needs in this area may be overlooked. This situation has been linked to the SNRC-authorized physician's insufficient knowledge and experience in the field of child psychiatry. However, child psychiatry is one of the most frequently diagnosed specialties within SNRC (26). Our hospital has decided to routinely direct all SNRC applications to the child psychiatry department six months before the commencement of this study. Thus, this possibility has been reduced in areas where diagnosis is made by child psychiatry.

The findings of our study should be interpreted while considering certain limitations. One significant limitation of the study is the retrospective nature of the data analysis. Another limitation is the mandatory implementation of child and adolescent psychiatry assessment in SNRC applications at our hospital over the past 6 months. Diagnoses made by psychiatry may

have been overlooked in SNRC reports before this date. However, the impact of this practice change on the reports has not been investigated in the study. In future research, it is believed that investigating the implications of these practice variations among hospitals, as well as focusing on the ambiguities in the SNRC regulations, will contribute to enhancing the SNRC. In this regard, hospitals that do not routinely involve child psychiatry in assessments should provide training to SNRC-authorized physicians for the comprehensive evaluation of children with special needs, and endeavors should be made to address implementation differences among hospitals.

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

Researchers' Contribution Rate Statement: Concept/Design: DK; Analysis/ Interpretation: DK; Data Collection: SÇ, HÇ, GB, EB, RDT; Writer: DK, SÇ, HÇ, GB, EB, RDT; Critical Review: DK, SÇ, HÇ, GB, EB, RDT; Approver: DK

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

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Başkent University Clinical Research Ethics Committee (Protocol Number: KA24/98)

REFERENCES

1. Özsoy Y, Özyürek M, Eripek S. Özel Eğitime Muhtaç Çocuklar: "Özel Eğitime Giriş" Ankara. Karatepe Yayınları, 2002.
2. Cavkaytar A, Melekoğlu M, Yıldız G. Geçmişten günümüze özel gereksinimli olma ve zihin yetersizliği: Dünya'da ve Türkiye'de kavramların evrimi. *Anadolu Üniv Sosyal Bil Derg.* 2014;(Özel Sayı):111-122.
3. World Health Organization. World Report on Disability 2011. World Health Organization, 2011.
4. Devlet İstatistik Enstitüsü. Özürlüler İdaresi Başkanlığı. Türkiye özürlüler araştırması. Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü, 2002.
5. Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. 2006;28173.
6. Çocuklar İçin Özel Eğitim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete. Sayı: 3069:1-412.
7. Güller B, Yaylacı F. Çocuklar için özel gereksinim raporuna geçiş sonrası bir yıllık sağlık kurulu verilerinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatr Derg.* 2021;24(2):207-216.
8. Yıldız D, Tarakçıoğlu MC. Çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) almak için başvuran hastaların klinik özellikleri, eş tanıların incelenmesi, yeni değişen ÇÖZGER yönetmeliğine göre aldıkları tanı ve özür oranlarının eski tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg.* 2020;12(2):144-150.
9. Kayhan M, Öztürk Y. Bir üniversite hastanesine çocuklar için özel gereksinim raporuna başvuran olguların klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Osmangazi Tıp Derg.* 2020;42(2):240-248.

10. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Developmental Screening Inventory Handbook. 4th ed. Ankara. Rekmay Ltd, 2006.
11. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. Psychological Corporation, 1974.
12. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 1995.
13. Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği IV (WÇZÖ-IV) Uygulama ve Puanlama El Kitabı Türkçe Sürümü. Ankara. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 2013.
14. Uluç S, Öktem F, Erden G, Gençöz T, Sezgin N. Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği IV: Klinik bağlamda zekânın değerlendirilmesinde Türkiye için yeni bir dönem. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2011;14(28):49-57.
15. Korkmazlar Ü. 6-11 yaş ilkököl çocuklarında özel öğrenme bozukluğu ve tanı yöntemleri (tez). İstanbul. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1992.
16. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) birlikteliği ve kontrol gruplarının ÖÖG bataryası ile belirlenen profilleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2010;17:13-25.
17. Temeltürk RD, Uygun SD, Canlı M, et al. Çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER)'na başvuran olguların psikiyatrik tanı ve özel gereksinim düzeylerinin önceki yönetmelikteki tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması: Retrospektif çalışma. *Acta Medica Nicomedia*. 2023;6(1):148-156.
18. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Özürlülerin sorun ve beklentileri araştırması, 2010. Ankara. Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, 2011.
19. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatr*. 2017;4:339-346.
20. Centers for Disease Control. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63:1-21.
21. Cornoldi C, Giofrè D, Orsini A, Pezzuti L. Differences in the intellectual profile of children with intellectual vs. learning disability. *Res Dev Disab*. 2014;35(9):2224-2230.
22. Marrus N, Hall L. Intellectual disability and language disorder. *Child and Adolescent Psychiatr Clin*. 2017;26(3):539-554.
23. Şahin N, Altun H, Bilge K. Özürlü çocuk sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2014;15(1):48-53.
24. Newell KM. Motor skills and mental retardation. MacLeam WE (Ed) In: Ellis' Handbook of Mental Deficiency, Psychological Theory and Research. Routledge, 2012:275-308.
25. Uygun SD, Çetinkaya M, Efe A, ve ark. Çocuklar için Özel Gereksinim Değerlendirmesine İlişkin Yönetmelik (ÇÖZGER) sonrası çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında uygulamada karşılaşılan zorluklar. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2021;28(3):191-199.
26. Büyükavcı R, Büyükavcı MA, Aktürk S. Çocuklar için özel gereksinim raporunda fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekiminin rolü. *Anatol Clinic J Med Sci*. 2022;27(3):275.

THE RELATIONSHIP BETWEEN PSYCHOLOGICAL PAIN, RUMINATION AND SUICIDE AND ACNE SEVERITY IN ACNE VULGARIS PATIENTS

Akne Vulgaris Tanılı Hastalarda Psikolojik Acı, Ruminasyon ve İntihar ile Akne Şiddeti Arasındaki İlişkisi

Fatma KARTAL¹  Bülent Nuri KALAYCI²  Burak METE³  Tarık SALCAN⁴ 
Kerim UĞUR⁵ 

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

² Department of Dermatology, Malatya Turgut Özal University, Faculty of Medicine, MALATYA, TÜRKİYE

³ Department of Public Health, Çukurova University, Faculty of Medicine, ADANA, TÜRKİYE

⁴ Mersin Provincial Health Directorate, MERSİN, TÜRKİYE

⁵ Department of Psychiatry, Malatya Turgut Özal University, Faculty of Medicine, MALATYA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Acne vulgaris is among dermatological diseases that increase suicide risk significantly. We aimed to investigate the relationship between suicide risk and acne severity, psychological pain, and especially brooding rumination in 18-36 years old acne vulgaris patients.

Material and Methods: Our study was conducted with 103 acne vulgaris patients and 87 healthy controls. Study data were collected with a Socio-demographic Data Form, Global Acne Scoring System (GASS), Suicide Probability Scale (SPS), Psychological Pain Scale (PPS), Rumination Response Scale - Short Form (RRS-SF), and Beck Depression Inventory (BDI).

Results: It was determined that median brooding rumination, total SPS scores and hopelessness, hostility subscale scores were statistically significantly higher in the patient group (p values; 0.035, 0.006, 0.032, 0.007). In the patient group, the analysis of the correlations between the GASS and scale scores when the BDI score is controlled demonstrated that there were weak positive correlations between SPS despair and hostility subscale scores and total SPS score and PPS and brooding rumination scores (p: 0.003; r: 0.270), (p:0.014; r: 0.218), (p:0.010; r:0.229). (p:<0.001; r:0.389), (p:0.001, r: 0.304), (p:0.010; r:0.229). It was determined that brooding rumination, PPS and GASS scores contributed significantly to the multiple linear regression model structured estimate of the total SPS score.

Conclusion: Since the suicidal risk of acne patients with acne who present to dermatology clinics could be high, it is important to follow up these patients with the psychiatry clinic, and in addition to acne treatment, therapeutic interventions that aim to reduce ruminative ideation and psychological pain could significantly contribute to the reduction of suicide risk.

Keywords: Acne vulgaris, suicide, psychological pain, rumination

ÖZ

Amaç: Akne vulgaris intihar riskini önemli ölçüde artıran dermatolojik hastalıklar arasında yer almaktadır. 18-36 yaş arası akne vulgaris hastalarında intihar riski ile akne şiddeti, psikolojik acı ve özellikle brooding ruminasyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız 103 akne vulgaris hastası ve 87 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirildi. Çalışma verileri Sosyodemografik Veri Formu, Global Akne Skorlama Sistemi (GASS), İntihar Olasılığı Ölçeği (SPS), Psikolojik Ağrı Ölçeği (PPS), Ruminasyon Tepki Ölçeği-Kısa Form (RRS-SF) ve Beck Depresyon Envanteri ile toplanmıştır (BDI).

Bulgular: Hasta grubunda kara kara düşünme, toplam SPS puanları ve umutsuzluk, düşmanlık alt ölçek puan ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (p değerleri; 0.035, 0.006, 0.032, 0.007). Hasta grubunda BDÖ puanı kontrol edildiğinde GASS ile ölçek puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, SPS umutsuzluk ve düşmanlık alt ölçek puanları ile toplam SPS puanı ile PPS ve kara kara düşünme puanları arasında pozitif yönde zayıf ilişkiler olduğu görüldü (p:0.003) ; r: 0.270), (p:0.014; r: 0.218), (p:0.010; r:0.229), (p:<0.001; r:0.389) (p:0.001, r:0.304), (p:0.010; r:0.229). Kara kara düşünme, PPS ve GASS puanlarının, çoklu doğrusal regresyon modeli yapılandırılmış toplam SPS puanı tahminine anlamlı katkı sağladığı belirlendi.

Sonuç: Dermatoloji kliniklerine başvuran akne hastalarının intihar riski yüksek olabileceğinden bu hastaların psikiyatri kliniği tarafından takip edilmesi önemlidir. Akne tedavisine ek olarak ruminatif düşünce ve psikolojik acıyı azaltmayı amaçlayan terapötik müdahaleler intihar riskinin azaltılmasına önemli ölçüde katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, intihar, psikolojik acı, ruminasyon



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Psychiatry, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905056616689

Received / Geliş Tarihi: 19.03.2024

Dr. Fatma KARTAL

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

Accepted / Kabul Tarihi: 06.07.2024

INTRODUCTION

Suicide is a significant public health problem. The World Health Organization (WHO) reported that about one million people die as a result of suicide each year, and suicide is the second leading cause of death among 15-29 years old individuals (1). Important risk factors for suicide include psychiatric diseases, history of suicide attempt, hopelessness, living alone, family history of suicide, and stressful life events. It has been reported that factors that contribute to long-term stress should also be investigated when assessing the risk of suicide attempt. However, there is no demographic or the clinical parameter that is not considered an accurate predictor (2). The significance of psychiatric consultation was emphasized in the development of strategies to prevent suicidal behavior in dermatological disease patients, where suicidal risk could be high (3). It should be noted that the risk is especially high among young adults (4). Acne vulgaris, a dermatological disease, increases the risk of suicide significantly. Acne is a chronic inflammatory skin illness that influences placebo follicles and is observed in 80-85% of the adolescent and young adult population (5). It was suggested that acne could lead to emotional and physical disorders, which could in turn lead to social isolation, anxiety, depression, and suicide attempts (6). In a study published in the 1990s, it was reported that 7 out of 16 completed suicides among dermatology patients were due to acne. The same study reported that the mean age of 7 acne patients who committed suicide was 20.4 (7). It was also demonstrated that the severity, form and acne scarring contributed to suicidal behavior. However, it was indicated that the number of studies that aimed to determine suicide risk in acne vulgaris was quite limited and further research is required (3).

Recently, it was suggested that psychological pain could be among the risk factors in suicide (8). It was demonstrated that psychological pain could significantly increase suicide risk independent of the severity of depression (9). It was assumed that there would be no suicide without psychological pain (10).

Rumination is considered as another risk factor in suicide and it was described as a repetitive and passive focus on the symptoms, causes and consequences of problems. It was directly and indirectly (via severe despair) associated with suicidal ideation. The two components of rumination include reflection and brooding rumination (11). Brooding rumination was characterized by dwelling on the consequences of negative emotions and was considered a maladaptive process. Reflection rumination is about thinking about the causes of the depressive mood, and it was suggested that it could serve as a cohesive since it could facilitate problem solving in the long run (12,13).

The above-mentioned previous study findings suggested that suicidal death is common among young adults and the suicide rate is higher in acne patients in the same age group. Thus, we aimed to investigate the correlations between suicide risk and acne severity, psychological pain and especially brooding rumination in 18-36 years old acne vulgaris patients.

MATERIALS AND METHODS

In this study, the patient group consisted of patients with acne vulgaris, and the control group consisted of healthy individuals. The patients included individuals who applied to the Dermatology Outpatient Clinic without any prior systemic acne treatment and were diagnosed with acne vulgaris by a dermatologist. The healthy control group included healthy volunteers in similar age and gender groups with the patients. The study protocol was approved by the Malatya Turgut Özal University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee on 03.08.2021 (no: 2021151).

Individuals, who were 18-36 years old and without any neurological or psychological illness that would prevent them from reading and comprehending the scales, were included in the study.

We calculated the effect size based on the study by Yazici et al (14). When the test was two-tailed, alpha .05, power 90%, p_1 0.295 and p_2 0.079, the required sample size was 84 for the acne group and 57 for the control group (15). In the study, a total of 190 people were reached, 103 in the acne group and 87 in the control group.

All participants declared - voluntary consent before the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Data Collection Instruments

Socio-Demographic Data Form: The data form was developed by the authors. The form aimed to collect patient demographics such as age, gender, education level, income level, smoking, and parental history.

Global Acne Scoring System (GASS): In the scoring system, employed to determine the clinical severity of acne, the face, upper torso and back are divided into six sections, and a coefficient is assigned to each section (forehead, right cheek and left cheek = 2, nose and chin=1, chest and upper back=3) based on the size of the section and the density and distribution of the pilosebaceous units in the section. Acne lesions are scored (0-4) based on type (no lesion=0, ≥ 1 black head=1, ≥ 1 papule=2, ≥ 1 pustule=3, ≥ 1 nodule=4). Each region is analyzed and scored separately; the score is determined by multiplying the score for the most severe lesion in that region by the region coefficient. The global acne score is the sum of the six regional scores. The total score varies between 0 and 44, and acne severity is determined with the global acne score (0 points = no

acne, 1-18 points = mild acne, 19-30 points = moderate acne, 31-38 points = severe acne, >39 scores = very severe acne) (16).

Psychological Pain Scale (PPS): The self-report scale that includes 13 items was devised by Mee et al. (17). The scale includes 5-point Likert type items. A higher scale score indicates higher psychological pain. The validity and reliability of the study were determined by Demirkol et al. in Turkish language, and the Cronbach's alpha coefficient was 0.98 (18).

Suicide Probability Scale (SPS): This scale is a 36-item scale developed by Cull and Gill and adapted into Turkish language by Atli et.al. (19). The scale includes four subscales: negative self-evaluation, despair, hostility and suicidal ideation. Reliability analysis revealed that the Cronbach's alpha coefficients were 0.78, 0.94, 0.79, 0.70, for the subscales, respectively, and 0.89 for the entire scale.

Ruminative Responses Scale, Short Form (RRS-SF): The scale was developed based on the 21-item long-form that evaluates the degree of the employment of ruminative coping mechanisms by removing the items criticized to measure depression symptoms and includes 10 4-point Likert-type items (20). The scale includes two sub-dimensions: brooding rumination that includes passive comparison of unfulfilled expectations and the current state, and reflection rumination that includes mental efforts to overcome problems and difficulties. The Turkish validity and reliability study revealed that the internal consistency coefficients for the total RRS-SF, reflection rumination and brooding rumination sub-dimensions were 0.85, 0.77, and 0.75 respectively (21).

Beck Depression Inventory (BDI): Beck et al. developed this scale in 1961. The scale consists of 21 items (22). The scale was adapted to Turkish by Hisli (23). A higher

total score reflects higher depression symptoms. The Cronbach alpha coefficient of the Turkish version was determined as 0.80 (23).

Procedure
Socio-Demographic Data Form and GASS was applied to the acne patients by a dermatologist. Then, the patients were referred to a psychiatrist. The socio-demographic data form was completed by the psychiatrist for all study participants. Then, all participants completed the suicide risk, the psychological pain, and rumination scales, and the Beck depression inventory.

Statistical Analysis
The study data were analyzed with the SPSS 22 software. Kolmogorov Smirnov test was applied to determine normal distribution. Non-parametric tests, Chi-square test and Mann Whitney U test were employed to analyze data without normal distribution. Multiple linear regression analysis was conducted to estimate the total suicide probability scale score. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of the 190 participants was 22.88 ± 3.40 . The patient group was between the ages of 18-36, and the control group was between the ages of 19-34. Among the participants, 103 (54.2%) were acne patients and 87 (45.8%) were controls. Patient demographics are presented in Table 1.

The comparison of the scale scores of the patient and control groups revealed that the median brooding rumination, total SPS and hopelessness and hostility sub-dimension scores of the patient group were statistically significantly higher ($p = 0.035, 0.006, 0.032, 0.007$, respectively) (Table 2).

Table 1: Patient and control group demographics and descriptive statistics

		Group		p value
		Patient*	Control*	
Sex [n (%)]	Male	31 (30.1)	30 (34.5)	0.519 ¹
	Female	72 (69.9)	57 (65.5)	
Age	X±S.D.	23.45±4.13	22.21±2.08	0.104 ²
	Median (IQR)	23 (6)	22 (2)	
Marital Status [n (%)]	Married	53 (51.5)	3 (3.4)	<0.001 ¹
	Single	46 (44.7)	84 (96.6)	
	Divorced/Widowed	4 (3.9)	0	
Education Level [n (%)]	Literate	1 (1.0)	0	<0.001 ¹
	Primary	4 (3.9)	0	
	Secondary	39 (37.9)	4 (4.6)	
	Tertiary	59 (57.3)	83 (95.4)	
Income Level [n (%)]	Low	11 (10.7)	8 (9.2)	0.001 ¹
	Medium	81 (78.6)	79 (90.8)	
	High	11 (10.7)	0	
Smoking [n (%)]	Yes	60 (58.3)	17 (19.5)	<0.001 ¹
	No	43 (41.7)	70 (80.5)	
Acne in Mother [n (%)]	Yes	28 (27.2)		
	No	75 (72.8)		
Acne in Father [n (%)]	Yes	17 (16.5)		
	No	86 (83.5)		

*: Column, X : Mean, SD: Standard deviation, IQR: Interquartile range, ¹Chi-Square test, ²Mann-Whitney U test

Table 2: Patient and control group Beck Depression Inventory, Psychological Pain Scale, Suicide Probability Scale and Rumination Response Scale - Short Form score comparison

		Patient		Control		p value
		X±SD	Median (IQR)	X±SD	Median (IQR)	
BDI		8.34±8.31	7 (15)	6.92±4.33	8 (7)	0.488*
PPS		22.01±8.79	19 (15)	19.11±5.15	18 (6)	0.129*
RRS	Brooding Rumination	10.38±3.71	10 (6)	9.16±2.12	9 (9)	0.035*
	Reflective Rumination	10.14±3.86	10 (6)	9.90±2.69	10 (2)	0.462*
Despair		25.50±5.50	26 (9)	23.95±2.96	23 (3)	0.032*
Suicide Ideation		24.88±3.77	25 (5)	23.80±4.91	25 (5)	0.125*
SPS	Hostility	11.08±3.59	10 (6)	9.55±1.77	9 (1)	0.007*
	Negative self	17.32±4.12	17 (6)	17.62±3.78	17 (4)	0.498*
	Total	78.90±11.32	78 (19)	74.93±5.47	76 (6)	0.006*

*Mann-Whitney U test, X : Mean, SD: Standard deviation, IQR: Interquartile range

BDI: Beck Depression Inventory, PPS: Psychological Pain Scale, SPS: Suicide Probability Scale, RRS-SF: Rumination Response Scale - short form.

The correlations between the GASS and the scale scores when the patient group BDI scores were controlled revealed that there were weak positive correlations with the PPS score (p: 0.003; r: 0.270), the brooding

rumination score (p: 0.014; r: 0.218) and SPS despair (p:0.010; r:0.229) and hostility (p: <0.001; r: 0.389) subscales and total scores (p:0.001, r: 0.304) (p:0.010; r:0.229) (Table 3).

Table 3: Correlations between patients' Group Global Acne Scoring System and Psychological Pain Scale, Suicide Probability Scale and Rumination Response Scale - Short Form scores

Control Variable		GASS	
BDI	PPS	R	0.270*
		p	0.003
	Brooding Rumination	R	0.218*
		p	0.014
	Reflection Rumination	R	0.099*
		p	0.162
	SPS Despair	R	0.229*
		p	0.010
	SPS Suicide Ideation	R	0.025*
		p	0.401
	SPS Hostility	R	0.389*
		p	<0.001
	SPS Negative self	R	0.150*
		p	0.066
	SPS Total	R	0.304*
		p	0.001

*Partial Correlation, Only the patients were included in the analysis. The tests were controlled for BDI score.

GASS: Global Acne Scoring System BDI: Beck Depression Inventory, PPS: Psychological Pain Scale, SPS: Suicide Probability Scale, RRS-SF: Rumination Response Scale - short form.

It was determined that brooding rumination, PPS score and GASS significantly contributed to the multilinear regression model employed to estimate the total SPS score. The independent variables explained 50.6% of the variation in the dependent variable in the model. In the model, dependent variable was total SPS score, and independent variables were brooding rumination,

reflection rumination, PPS and GASS. The unit increase in the brooding rumination score increased the total SPS score by 0.924 units, the unit increase in the PPS score increased the total SPS score by 0.356 units, and the unit increase in the GASS score increased the total SPS score by 1.514 units (Table 4).

Table 4: Multiple linear regression model established to estimate patient SPS score

Model	Coefficient	P	95% CI for B		Collinearity Statistics	
	B		Lower Limit	Upper Limit	Tolerance	VIF
Constant	57.206	<0.001	53.822	60.591		
Brooding Rumination	0.924	0.001	0.365	1.484	0.293	3.418
Reflection Rumination	0.187	0.379	-0.232	0.607	0.451	2.217
PPS	0.356	<0.001	0.166	0.547	0.444	2.254
GASS	1.514	0.004	0.501	2.528	0.725	1.380

Patients were excluded from the analysis. Beck Depression Inventory (BDI), Psychological Pain Scale (PPS), Suicide Probability Scale (SPS), Ruminative Response Scale (RRS-SF), Global Acne Scoring System (GASS)

DISCUSSION

One of the most important findings of our study was the higher suicide probability and brooding rumination scores in acne vulgaris patients when compared to healthy controls. Furthermore, when the severity of depressive symptoms was controlled, a correlation was observed between acne severity and brooding rumination, psychological pain, and suicide probability. It was reported that both active acne lesions and acne scars have negative psychosocial effects on the individual, and increase the possibility of social isolation, depression and suicidal ideation in affected individuals (24). In a study conducted with 165 male patients with acne and 150 healthy controls, no correlation was determined between suicidal ideation, depressive symptoms and acne; however, this finding was explained by the mild severity of acne in about two-thirds of the participants (25). In a large sample study (3775 results) conducted in young adults, it was aimed to determine the relationship between acne and suicidal ideation, mental health and social functions, it was reported that about 1 in 4 adolescents with severe acne exhibited suicidal ideation. In the same study, the prevalence of suicidal ideation among females with severe acne was more than double when compared to those with no or little acne, while it was 3 times higher among males. There were significant correlations between severe acne, depression and suicidal ideation in both females and males (24). In general, previous studies emphasized that patients with moderate to severe acne could be at increased suicide risk and underlined the inherent risk of neglecting the psychosocial factors in patients with acne, particularly those suffering from post-adolescence disease (3). Although there are contradictions between the findings reported by studies on the correlation between acne and suicide, the finding that the increase in the probability of suicide was associated with an increase in acne severity is important and consistent with the current literature. However, unlike previous studies, we also determined that

rumination and psychological pain, which was not previously investigated in acne patients, were also associated with acne severity. The current study findings suggested that patients experience higher psychological pain, focus more on the negative consequences, and ideate suicide further when their acne is severe. It could be suggested that these findings could shed light on future studies on the risk of suicide in acne patients.

In the multilinear regression model established to predict the probability of suicide in acne patients in the current study, the dependent variable was the total SPS score, and PPS, reflection and brooding rumination, and GASS scores were independent variables. It was determined that the independent variables except reflection rumination significantly contributed to the model. The independent variables explained 50.6% of the variation in the dependent variable. One unit increase in GASS score led to a 1.514 unit increase in SPS score, one unit increase in the brooding rumination score led to a 0.924 unit increase in SPS score, and one unit increase in the PPS score led to a 0.356 unit increase in SPS score. The model demonstrated that acne severity had the highest impact on the possibility of suicide. This finding was consistent with previous findings reported in the literature that acne increased the suicide risk (6). The current study would contribute to the literature since it emphasized that the analysis of acne severity, brooding rumination and psychological pain could be important in the determination of suicide risk in young adult acne patients in dermatology outpatient clinics.

Our study demonstrated that brooding rumination and psychological pain significantly contributed to the probability of suicide. Consistent with the cognitive psychopathology theories, it was reported that brooding rumination and psychological affect suicide risk (26). In a study conducted with depression patients, it was suggested that psychological pain and rumination play a role in the development of suicidal behavior and ideation (27). It was reported that brooding rumination could serve as a cognitive mechanism. This cognition

feeds the psychological pain related with suicide. Response styles theory argued that an individual's repetitive cognitive focus on the sources, meanings, and outcomes of depression could predict negative psychological outcomes (28). In a literature review that included 12 studies, eleven reported a correlation between rumination and high suicidal behavior and ideation (29). Kerkhof and van Spijker theorized that brooding rumination inherently increases psychological pain since it involves frequent repetition of negative and hopeless ideation and is often uncontrollable (30). Thus, a recent meta-analysis reported a moderate, significant correlation between brooding rumination and suicidal ideation in cross-sectional and prospective studies, suggesting a correlation with suicidal ideation and behavior theories (31). It was reported that brooding rumination is related with non-suicidal self-harm and suicidal ideation and attempts (22,32). In a study conducted with psychiatric patients, it was determined that brooding was more associated with lifelong suicide attempts than suicidal ideation (33). Studies about correlation between rumination and suicide in patients with psychiatric disorders reported that suicide attempts could be associated with total rumination and brooding rumination rather than reflection. It could be suggested that reflection rumination could serve as a positive coping mechanism up to a certain degree of psychological well-being; however, in a negative emotional state, reflection rumination could increase vulnerability to suicidal ideation or attempts (12). A meta-analysis reported that there was a moderate correlation between total rumination and brooding rumination, and none with reflection rumination (31). The determination of the correlation between rumination and suicide is important; however, related studies were conducted with patients with psychiatric disorders; thus, it was important to determine that brooding rumination predicted the possibility of suicide, while reflection rumination had no impact in patients without any psychiatric disorder.

Another strength of the current study was the analysis of significant and novel parameters such as rumination and psychological pain to determine suicide risk in acne patients. Furthermore, the current study excluded patients who were under dermatological treatment (e.g., isotretinoin) that could have psychological effects. One of the limitations of our study was its cross-sectional nature. The sample size was higher than the requirement determined by power analysis. Although the differentiation between the participants was not statistically significant based gender, the difference between the number of participants in both groups was another limitation.

It could be suggested that our analysis of acne patients based on suicide risk factors would contribute to the

literature since suicide is the second most common cause of death in the 18-30 age group, and suicide risk is higher in the same group. It could be concluded that psychological pain, brooding rumination and acne severity could predict suicide in acne patients. Since acne patients who apply to dermatology clinics could present a high suicide risk, these patients should be followed up in cooperation with psychiatry. In addition to acne treatment, therapeutic interventions that aim to reduce ruminative ideation and psychological pain could make a significant difference in the reduction of suicide risk.

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

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: FK, BNK, KU;

Analysis/Interpretation: FK, BNK, KU, BM; Data

Collection: FK, BM, BNK; Writer: FK, TS, BM;

Critical Review: FK, BM, BNK, TS, KU; Approver:

FK, BM, BNK, TS, KU.

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

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Malatya Turgut Özal University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee on 03.08.2021 (no: 2021151).

REFERENCES

1. WHO. Preventing suicide: A global imperative. Geneva. World Health Organization, 2014.
2. Akan M, Ayaz N, Taşkapan MÇ, Bulut N, Erbay LG. The relationship between suicide attempt and gonadotropins, gonadal hormones, and cortisol in females. *Alpha Psychiatry*. 2021;22(5):230-236.
3. Picardi A, Lega I, Tarolla E. Suicide risk in skin disorders. *Clin Dermatol*. 2008;31:47-56.
4. Naghavi, M. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: Systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *BMJ*. 2019;364:194.
5. Xu S, Zhu Y, Hu H, et al. The analysis of acne increasing suicide risk. *Medicine*. 2021;100(24):e26035.
6. Özlü E, Ertaş R, Özyurt K, Karaatlı İ, Karadağ AS. Effects of isotretinoin treatment on sleep and quality of life in patients with acne vulgaris. *Konuralp Med J*. 2018;10(1):65-73.
7. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol*. 1997;137(2):246-250.
8. Verrocchio MC, Carrozzino D, Marchetti D, Andreasson K, Fulcheri M, Bech P. Mental pain and suicide: A systematic review of the literature. *Front Psychiatry*. 2016;7:108.
9. Ducasse D, Holden RR, Boyer L, Artero S, Calati R, Guillaume S, et al. Psychological pain in suicidality: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(3):16r10732.
10. Mee S, Bunney BG, Reist C, Potkin SG, Bunney WE. Psychological pain: A review of evidence. *J Psychiatr Res*. 2006;40:680-690.
11. Treynor W, Gonzalez R, Nolenhoeksema S. Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognit Ther Res*. 2003;27:247-259.

12. Tang H, Xiong T, Shi J, et al. Global and reflective rumination are related to suicide attempts among patients experiencing major depressive episodes. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):117.
13. Teismann T, Forkmann T. Rumination, entrapment and suicide ideation: A mediational model. *Clin Psychol&Psychotherapy*. 2017;24:226-234.
14. Yazici K, Baz K, Yazici AE, et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(4):435-459.
15. Faul F, Erdfelder E, Lang A, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175-191.
16. Tan JK, Tang J, Fung K, et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg*. 2007;11:211-216.
17. Mee S, Bunney BG, Bunney WE, Hetrick W, Potkin SG, Reis C. Assessment of psychological pain in major depressive episodes. *J Psychiatr Res*. 2011;45(11):1504-1510.
18. Demirkol ME, Güleç H, Çakmak S, et al. Reliability and validity study of the Turkish version of the Psychache Scale. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2018;19(Suppl1):14-20.
19. Cull JG, Gill WS. Suicide Probability Scale Manual. Los Angeles, CA. Western Psychological Services, 1988.
20. Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognit Ther Res*. 2003;27:247-259.
21. Erdur-Baker O, Bugay A. The Turkish version of the Ruminative Response Scale: An examination of its reliability and validity. *Int J Educ Psychol Assess*. 2012;10(2):1-16.
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-571.
23. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma (a study on the validity of Beck depression inventory). *Psikoloji Dergisi*. 1989;6:118-122.
24. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: A population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363-370.
25. Rehn LMH, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsa E, Henriksson M. Depressive symptoms, suicidal ideation and acne: A study of male Finnish conscripts. *J Eur Acad Derm Venereol*. 2008;22:561-567.
26. Lear MK, Stacy SE, Pepper CM. Interpersonal needs and psychological pain: The role of brooding and rejection sensitivity. *Death Stud*. 2018;42(8):521-528.
27. Uğur K, Polat H. The relationship of suicidal ideation with psychological pain and anger rumination in patients with major depressive disorder. *Arch Psychiatr Nurs*. 2021;35(5):479-485.
28. Nolen-Hoeksema S, Wisco B E, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci*. 2008;3(5):400-424.
29. Morrison R, O'Connor RC. A systematic review of the relationship between rumination and suicidality. *Suicide Life Threat Behav*. 2008;38:523-538.
30. Kerkhof A, Van Spijker B. Worrying and rumination as proximal risk factors for suicidal behaviour. In: O'Connor RC, Platt S, Gordon J, editors. *International Handbook Of Suicide Prevention Research, Policy And Practice*. 1st ed. Malden, MA: John Wiley & Sons, 2011:199-210.
31. Rogers ML, Joiner TE. Rumination, suicidal ideation, and suicide attempts: A meta-analytic review. *Rev Gen Psychol*. 2017;21:132-142.
32. Cohen NJ, Stange JP, Hamilton JL, Burke TA, Jenkins A, Ong ML, et al. The interaction of affective states and cognitive vulnerabilities in the prediction of non-suicidal self-injury. *Cogn Emot*. 2015;29:539-547.
33. Horwitz AG, Czyz EK, Berona J, King CA. Rumination, brooding, and reflection: Prospective associations with suicide ideation and suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav*. 2019;49(4):1085-1093.

EVALUATION OF FOOD SENSITIVITY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Atopik Dermatitli Çocuk Hastalarda Besin Duyarlılığının Değerlendirilmesi

Şule BÜYÜK YAYTOKGİL¹ Emine VEZİR¹

¹ Division of Pediatric Immunology and Allergic Diseases, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis is considered an important risk factor for the development of food allergies. This retrospective study aimed to evaluate food sensitivity in pediatric patients with atopic dermatitis based on skin prick tests.

Material and Methods: The study included children diagnosed with atopic dermatitis who underwent skin prick tests with food allergens at our hospital's Pediatric Allergy Clinic between January 1, 2023 and January 31, 2024. Demographic data, atopic dermatitis onset age, severity, treatments, and co-existing atopic diseases (asthma, allergic rhinitis) were collected from medical records. Skin prick test results were evaluated retrospectively.

Results: The study comprised 229 patients, predominantly male (64.2%) with a median age of 7 months (IQR:5-14). The median age at atopic dermatitis onset was 3 (IQR:2-6) months. Co-existing allergic diseases were present in 12 (5.2%) patients. Based on SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), atopic dermatitis severity was mild in 61.1%, moderate in 29.3%, and severe in 9.6% of patients. Food allergen sensitization was observed in 73 (31.9%) patients, predominantly to hen's egg (28.4%). Multiple food sensitivities occurred in 10% of patients (n=23). Patients with food sensitivity showed earlier atopic dermatitis onset, higher total IgE and eosinophil counts, and more frequent moderate-severe atopic dermatitis (p<0.05). Multivariate analysis identified atopic dermatitis onset before 3 months, moderate-severe atopic dermatitis, and eosinophils >500/mm³ as risk factors for sensitization.

Conclusion: Approximately one-third of pediatric atopic dermatitis patients exhibited sensitivity to at least one food allergen, most commonly hen's egg. Early atopic dermatitis onset, elevated eosinophils, and moderate-severe atopic dermatitis pose a higher risk for sensitization. Hence, mitigating unnecessary elimination diets and prompt referral of these patients to pediatric allergy clinics is crucial.

Keywords: Atopic dermatitis, skin prick test, food allergy, food sensitivity, egg allergy

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit, gıda alerjilerinin gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu retrospektif çalışmada, atopik dermatitli pediatrik hastalardaki besin duyarlılığının deri prik testlerine göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, hastanemiz Pediatrik Alerji Kliniğinde 1 Ocak 2023 ve 31 Ocak 2024 tarihleri arasında besin alerjenleriyle deri prik testleri uygulanan atopik dermatit tanılı çocuk hastalar dahil edilmiştir. Demografik veriler, atopik dermatit başlangıç yaşı, şiddeti, tedavileri ve eşlik eden atopik hastalıklar (astım, alerjik rinit) tıbbi kayıtlardan toplanmıştır. Deri prik testlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya %64,2'si erkek ve ortalama yaşları 7 ay (Çeyrekler arası aralık [CAA]: 5-14) olan 229 hasta katıldı. Atopik dermatit başlangıç yaş ortancası 3 (CAA:2-6) aydı. Hastaların 12'sinde (%5,2) eşlik eden diğer alerjik hastalıklar mevcuttu. SCORAD'a (Atopik dermatit ağırlık ölçeği) göre atopik dermatit şiddeti hastaların %61,1'inde hafif, %29,3'ünde orta ve %9,6'sında şiddetliydi. Hastaların 73'ünde (%31,9), en sık yumurta (%28,4) ile olmak üzere besin alerjen duyarlılığı saptandı. Hastaların %10'unda (n=23) çoklu besin duyarlılığı saptandı. Duyarlılık saptanan hastalarda atopik dermatitin daha erken başladığı, toplam IgE ve eozinofil sayılarının daha yüksek olduğu ve orta-şiddetli atopik dermatitin daha sık olduğu görüldü (p<0.05). Çok değişkenli analizde, atopik dermatitin 3 aydan önce başlaması, orta-şiddetli atopik dermatit ve eozinofil sayısının >500/mm³ olması duyarlılık için risk faktörleri olarak belirlendi.

Sonuç: Pediatrik atopik dermatit hastalarının yaklaşık üçte birinde, en sık yumurta ile olmak üzere, en az bir gıda alerjenine karşı duyarlılık saptanmıştır. Atopik dermatit erken yaşlarda başlaması, yüksek eozinofil sayısı ve atopik dermatitin orta-şiddetli olması, besin alerjen duyarlılığı için daha yüksek risk oluşturur. Bu nedenle, gereksiz eliminasyon diyetlerinin önüne geçebilmek için bu grup hastaların özellikle çocuk alerji kliniklerine yönlendirilmesi çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, deri prik testi, besin alerjisi, besin duyarlılığı, yumurta alerjisi



Correspondence / Yazışma Adresi:

Division of Pediatric Immunology and Allergic Diseases, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905073174560

Received / Geliş Tarihi: 07.04.2024

Dr. Şule BÜYÜK YAYTOKGİL

Division of Pediatric Immunology and Allergic Diseases, Ankara Training and Research Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

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

Accepted / Kabul Tarihi: 24.05.2024

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a common, chronic inflammatory pruritic skin disorder that typically develops during infancy or childhood but can affect individuals of all ages (1). With its increasing prevalence; AD has emerged as a significant global health concern, affecting approximately 10-30% of the pediatric population (2,3). It usually manifests between 3-6 months of age (4,5).

AD is diagnosed primarily through clinical presentation, as reliable biomarkers are currently unavailable. The Hanifin and Rajka diagnostic criteria for AD are commonly used for diagnosis (4,6). To identify triggering allergens in AD, various methods such as skin prick tests (SPT), specific IgE tests, food provocation tests, and elimination diets are used (4).

A well-established relationship exists between AD, food sensitization (FS), and food allergy (FA), particularly in childhood (7). According to the dual allergen hypothesis, epithelial barrier dysfunction in AD significantly increases the risk of developing epicutaneous FS, FA, and other allergic disorders (8,9). Birth cohorts have shown higher rates of FS in patients with AD compared to those without AD, with FA detected in approximately 33% of patients with moderate to severe AD (9).

Allergen sensitivity in patients with AD may vary with age (3,10). Cow's milk, hen's egg, peanuts, and soy are commonly reported as the most prevalent food allergens in infants, while wheat, fish, tree nuts, and shellfish are more common in older children (2,11). While FS severity correlates with the severity of AD, recent studies have also reported that sensitization to any FA exacerbates the severity of AD (11-13). Therefore, determining allergen sensitivity is crucial for both effectively managing patients with AD and avoiding unnecessary elimination diets.

This study aimed to evaluate FS in pediatric patients with AD based on skin prick tests.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Children diagnosed with AD who underwent SPT with food allergens at the pediatric allergy outpatient clinic of our hospital between January 1, 2023, and January 31, 2024, were screened. Patients with positive SPT results (mean wheal diameter >3 mm) and possessing complete data were included in the study. Ethical approval of the study was taken from the ethics committee of the Ankara Research and Training Hospital (Decision number: E- 24- 41).

Study procedures

Patient data, including demographic and clinical characteristics (age of onset, AD severity, medical treatments), presence of other allergic comorbidities

(asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis), SPT wheal diameter, eosinophil count and percentage, and total IgE levels at presentation, were recorded. Total IgE was measured by Elisa method and blood eosinophils were measured as part of the complete blood count, and all samples were analyzed at the central laboratory of our hospital.

Diagnosis of atopic dermatitis

The Hanifin Rajka criteria were used for AD diagnosis (6).

Severity of atopic dermatitis

AD severity was assessed using the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index (<25: mild, 25-49: moderate, >49: severe) (6). SCORAD index measurements were performed by pediatric allergy physicians (authors of the study).

Skin prick test (SPT)

Allergen sensitization was determined with SPT. Skin prick test was performed for patients with recurrent and persistent atopic dermatitis. SPTs (Solutions: Lopharma, Italy) were performed one week after discontinuing antihistamine therapy using a standard food allergen panel which includes cow's milk, hen's egg, wheat, soy, hazelnut, walnut, fish, negative control (0.9% saline), and positive control (1.7 mg/mL histamine dihydrochloride). Also if parents have suspicions about any foods for trigger or worsen atopic dermatitis; we performed SPT with that food. SPT was performed on the volar surface of the forearm. After 15 minutes, the maximum horizontal and vertical wheal diameter was measured. If the indurations' mean diameter was greater than at least 3 mm from the negative control, it was considered positive.

Multiple food sensitivity was defined as if the patients were sensitized with >1 food.

Statistical analysis

SPSS version 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY) was used for data analysis. Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR, 25th-75th percentiles). Chi-squared (χ^2) and Fisher's exact test were used for comparisons of qualitative variables between the food sensitized and not sensitized groups. Mann-Whitney U and Wilcoxon rank sum test were used for comparisons of quantitative variables. Predictive factors were analyzed with univariate and multivariate logistic regression analysis. The multivariate logistic regression analysis included variables with $p < 0.2$ in the univariate analysis and factors thought to be predictive for food allergen sensitization. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of the results were reported. P value <0.05 was considered significant.

RESULTS

The study comprised 229 patients, predominantly male (64.2%) with a median age of 7 months (IQR: 5-14, min 1–max 156 months). The median age at AD onset was 3 (2-6) months. Co-existing atopic diseases were observed in 12 (5.2%) patients, with 8 patients (3.5%) diagnosed with asthma, and 4 patients (1.7%) with AR. Additionally, 27 patients (11.8%) reported a family history of allergic disease. Characteristics of the patients are shown in Table 1.

Severity of AD

Based on SCORAD, AD severity was mild in 61.1% (n=140), moderate in 29.3% (n=67), and severe in 9.6% (n=22) of patients. In patients exhibiting moderate to severe AD, the age of onset and diagnosis tends to be lower, while eosinophil counts, rates of cesarean delivery, and occurrences of atopic sensitization were higher (p; 0.021, <0.001, <0.001, 0.002, <0.001, respectively). Comparisons of patients according to SCORAD index are shown in Table 2.

Skin prick test results

FS was detected in 73 patients (31.9%), with the most prevalent sensitization being to hen's egg (28.4%). Other allergen sensitivities were observed in 5.7% of patients to milk, 2.2% to peanuts, 4.8% to nuts, and 2.2% to other allergens such as banana, sesame, soy and lentil. Multiple food sensitivities were present in 10% of the patients (n:23). (Figure 1 and 2).

The distribution of food sensitizations among patients according to age is presented in Table 3.

In patients with FS, the median age at onset of AD is younger, with higher median total IgE and eosinophil counts, and a more frequent occurrence of moderate and severe SCORAD severity (p; 0.002, 0.039, <0.001, <0.001, <0.001, respectively) (Table 4).

Predicting factors for sensitization with food allergen

According to multivariate analysis, the onset of AD before 3 months of age, the presence of moderate-to-severe AD, and eosinophil count >500/mm³ were identified as predictive factors for food sensitization in patients with AD (Table 5).

Table 1: Demographic characteristics of patients (n: 229).

Age [months], median (IQR)	7 (5-14)	
Gender [male], n (%)	147 (64.2)	
Characteristics of birth	C/S n (%)	135 (59)
	Preterm n (%)	16 (6.9)
	Weight [grams] median (IQR)	3200 (2920-3500)
Age at onset of AD [months], median (IQR)	3 (2-6)	
Total IgE (kU/L) median (IQR)	22 (8.8-70)	
Eosinophil /mm³, median (IQR)	420 (220-697)	
Other Allergic disease; n (%)	12 (5.2)	
	Asthma	8 (3.5)
	Allergic rhinitis	4 (1.7)
Family history of atopic disease, n (%)	27 (11.8)	

IQR: Inter quartile range, C/S: Cesarean sectio, AD: Atopic dermatitis, IgE: Immunglobulin E

Table 2: Comparisons of patients with mild and moderate/severe atopic dermatitis (according to SCORAD index)

Parameters	Mild (n:140)	Moderate/Severe (n:89)	p
Age at onset of AD [months], median (IQR)	3.5 (2-7)	3 (1-4.75)	0.021
Age at diagnosis of AD [months], median (IQR)	8.5 (5.5-17)	6 (4.5-8)	0.000
Sensitised with food allergen, n (%)	29 (20.7)	44 (49.4)	0.000
Total IgE (kU/L), median (IQR)	25.8 (8-71.9)	21.4 (9.2-69)	0.72
Eosinophil, median (IQR) /mm³	305 (197-500)	590 (415-830)	0.000
	3.3 (2.1-5)	5.7 (3.8-8.1)	0.000
Male Gender, n (%)	82 (58.5)	53 (59.5)	0.883
Cesarean birth, n (%)	104 (37)	43 (56)	0.002

AD: Atopic dermatitis, IQR: Inter quartile range, IgE: Immunglobulin E

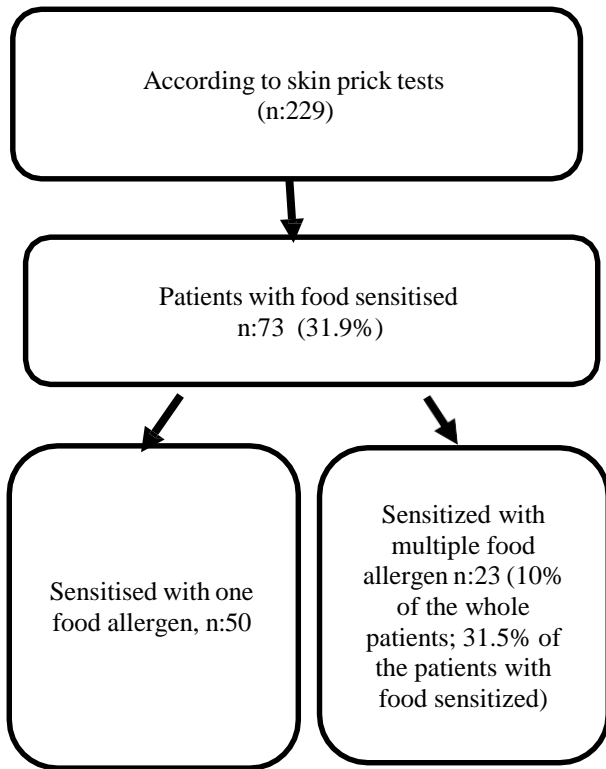


Figure 1: Food allergen sensitisation according to skin prick tests

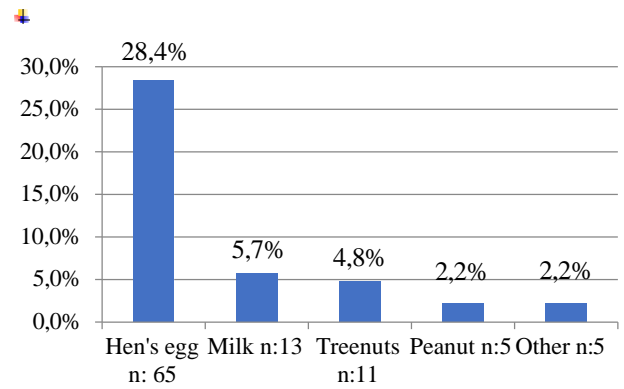


Figure 2: Distribution of sensitized food allergens in pediatric patients with atopic dermatitis

Table 3: Distribution of patients with food sensitization according to age

Age (months)	Sensitized	Not sensitized
0-3 (n:124)	50 (40.3%)	74 (59.7%)
4-6 (n:53)	20 (37.7%)	33 (62.3%)
7-11 (n:23)	1 (4.3%)	22 (95.7%)
12-24 (n:18)	1 (5.5%)	17 (94.5%)
>24 (n:11)	0 (0)	11 (100%)

The comparisons between patients sensitized and those not sensitized to a food allergen

Table 4: Comparisons of patients with and without sensitised with food allergen

Parameters	Sensitized(n:73)	Not Sensitized-(n:156)	p
Gender [male], n (%)	54 (73.9)	93 (59.6)	0.050
Birth with C/S, n (%)	48 (65.7)	87 (55.7)	0.198
Preterm birth, n (%)	4 (5.4)	12 (7.6)	0.767
Age at onset of AD, [months], median (IQR)	3 (1.5-4)	3.5 (2-8)	<0.002
AD at diagnosis of AD, [months], median (IQR)	5 (4-7)	8.5 (6-17)	0.000
SCORAD (Moderate/Severe), n (%)	44 (60.2)	45 (28.8)	0.000
Eosinophil, median (IQR)			
> /mm ³	570 (375-935)	320 (200-570)	0.000
> %	5.9 (3.8-8.1)	3.4 (2.1-5.4)	0.000
Total IgE (kU/L, median (IQR))	28.5 (13.6-76)	21 (7.1-68)	0.039

C/S: Cesarean sectio, AD: Atopic dermatitis, IQR: Inter quartile range, IgE: Immunglobulin E

Table 5: Predictive factors for sensitisation with food allergen in patients with atopic dermatitis

	Univariant			Multivariant		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age onset <3 months	2.3	1.27-4.05	0.006	1.95	0.99-3.8	0.049
Eo>500/mm ³	3.98	2.15-7.36	0.000	2.34	1.18-4.64	0.015
IgE>100 kU/L	1.5	0.71-3.15	0.278	-	-	-
Moderate/Severe SCORAD	3.5	1.99-3.45	0.000	2.93	1.49-5.7	0.02
Male	1.87	1.01-3.45	0.046	1.73	0.85-3.53	0.127

Eo: Eosinophil, IgE: Immunglobulin E, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

DISCUSSION

In this study, food allergen sensitivity in patients with AD was evaluated based on SPT results. It was found that 31.9 % of pediatric patients with AD exhibited

sensitivity to at least one food allergen, with hen's egg being the most commonly detected allergen. In patients with AD, age of onset younger than 3 months, eosinophil count exceeding 500/mm³, and the presence

of moderate to severe AD lesions have been identified as predictive factors for the development of allergen sensitivity.

Several studies have reported that FS frequently coexists with AD. Additionally, AD is considered to be one of the crucial risk factors for FS and IgE-mediated FA (7). The incidence of FS in patients with AD may change according to some factors such as the age of the patients, the severity of AD, and the country where the study was conducted. In a systematic review of 66 studies, FS was found to be 6 times more frequent in children with AD than in children without AD at the age of 3 months (14). Atakul G and colleagues reported that 54% of children had FS according to SPT (13). Smolkin YS et al. reported that 51.9% of patients had hypersensitivity to at least 1 allergen (10). Emeksiz ZŞ et al. reported that 21% of patients with AD had FS according to SPT with food allergens (15). In our study, we found that 31.9% of patients with atopic dermatitis were sensitive to at least one food allergen, and that sensitivity decreased with age.

Hen's egg, milk, wheat, peanut, hazelnut, fish and soy are responsible for approximately 90% of food sensitivities in AD patients (16). However, the most common triggering foods may change with the age of the patients and the countries where the studies were conducted (3,10). When we look at the differences according to age; while the most common food allergens in infants are cow's milk, hen's egg, peanut and soy; it has been reported that wheat, fish, hazelnuts and shellfish are the most common in older children (3). Looking at the differences by country; in a study conducted in the United Kingdom, it was reported that the most common allergen according to the SPT was hen's egg (2.94%), followed by peanut (1.75%) and cow's milk (0.74%) (17). In the Health Nut study from Australia, infants with AD have 6 times more frequent egg allergy and have 11 times more frequent peanut allergy by 12 months than infants without AD at 12 months of age (16,18). Another wider study from Japan shows the relation between AD and FA (the BAMSE cohort), reporting that 27% of the patients with AD had food sensitization according to SPT (21% of them with egg; 15% of them with peanut; 8% of them with milk; and 2% of them with cod) at 2 years of age (19). In an African study, it was reported that 54% of the children with AD had a concomitant egg sensitization and 25% of them had egg allergy (20).

And when we look at the studies from Türkiye (our country); Atakul G et al reported that the most common food allergens were egg white (39%), egg yolk (31%), cow's milk (3%) (13); Kulhaş-Çelik İ et al. reported that egg white sensitivity was the most common detected sensitivity in 85.8% of the children with AD; also they reported that milk was detected in 36.8%,

wheat in 3.9%, and walnut in 1.5% of the patients (21). Emeksiz et al. also reported egg sensitivity (78.2%) as the most common food allergen in children with atopic dermatitis; and which was followed by milk sensitivity (52%) and hazelnut sensitivity (39%) (15). Also they reported no peanut sensitivity in patients with AD (15). Similarly, in our study, we detected that hen's egg was the most common (28.4%) allergen and which was followed by milk, nuts, peanuts and other food (banana, sesame, soy, lentil) at 5.7%, 4.8%, 2.2%, 2.2%, respectively.

The severity of AD also affects the prevalence of FS in children with AD. Previous studies reported no or lower level of sensitization in mild forms, whereas there was higher level of sensitization in moderate-severe forms (22-25). Furthermore, multiple research provide evidence that the prevalence of FA in the general population is believed to be around 0.1-6%. However, more severe forms of AD are more commonly diagnosed in individuals with FA, with rates ranging from 33% to 39% (with uncommon publications reporting even higher rates of up to 80%) (7). Such variations might be attributed to different study designs and populations with different disease severity. There have been several studies showing that FA is strongly associated with a more severe, early onset, and persistent phenotype of AD (16,18,26,27). In our study; according to SCORAD assessment, 140 (61.1%) cases were classified as mild, 67 (29.3%) as moderate, and 22 (9.6%) as severe. In those with moderate to severe severity, the age at onset and diagnosis of AD was lower; eosinophil counts, the frequency of cesarean delivery, and the frequency of atopic sensitization were higher in patients with FS.

According to several studies, the prevalence of FA rates is higher in patients with AD compared to the general population; but not all patients with AD have food allergen sensitivity (17). Patients with both AD and FA were previously reported that more frequently associated with early-onset, severe, or persistent AD (17). Also, Werfel T et al. reported that food sensitizations were proportionally higher in infants with moderate/severe AD, and with increased levels of serum total IgE; and they explained that with atopic conditions of the patients (28). Similarly, in our study, patients with food sensitized had a younger median age at the onset of AD; total IgE and eosinophil count medians were higher, and moderate-severe SCORAD severity was more frequent.

Guidelines do not recommend to perform SPTs in all patients with AD. On the other hand, empirical diets are not recommended too. Because empirical diets with the exclusion of milk, egg, nuts, bananas, strawberries, chocolate, additives, etc may lead to deficiencies in nutrition (9). So, the European Academy of Allergy and

Clinical Immunology (EAACI) position paper on eczematous reactions to food in AD recommends further investigations if there were AD and a history of an immediate reaction with any foods; or if there were persistent, moderate-to-severe AD, without a history of immediate-reactions to food; or when patients or parents suspected from any food as a trigger factor for persistent AD (28). Also, The National Institutes of Health recommends Children who are younger than 5 years with moderate to severe AD with persistent disease despite appropriate management and topical treatments and/or history of immediate reaction after ingestion of a specific food, should be evaluated about food allergies for milk, egg, peanut, wheat, and soy (29). Emeksiz Z et al reported that serum total IgE level and SCORAD index in three-month-old and younger babies with AD; In addition, they stated that the eosinophil percentage is a useful and easily accessible parameter in predicting the presence of food sensitivity in children between the ages of 3-6 months (15). In our study, multivariate analysis identified AD onset before 3 months, moderate-severe AD, and eosinophils $>500/\text{mm}^3$ as risk factors for sensitization.

There were some limitations in our study; the main limitation is the retrospective manner of our study. Secondly, we evaluated only the sensitization of patients; so our results do not reflect FA; so new studies on FA are needed in this area.

In conclusion; food allergen sensitivity was detected in 31.9% of patients with AD. We found a high risk of detecting FS, especially in patients with age of onset under 3 months, eosinophil count exceeding $500/\text{mm}^3$, and those presenting moderate-severe AD lesions. We recommend that children in this group should be referred to pediatric allergist for evaluation and to prevent unnecessary elimination diets.

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

Researchers Contribution Rate Statement: Concept/Design: ŞBY, EV; Analysis/Interpretation: ŞBY, EV; Data Collection: ŞBY, EV; Writer: ŞBY, EV; Critical Review: ŞBY, EV; Approver: ŞBY, EV.
Support and Acknowledgment: No financial support was received from any institution or person.
Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Ankara Research and Training Hospital (Decision number: E- 24- 41).

REFERENCES

1. Mancuso JB, Lee SS, Paller AS, Ohya Y, Eichenfield LF. Management of severe atopic dermatitis in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1462-1471.
2. Ferreira EO, Torres T, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-613.
3. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):22-28.
4. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, et al. Diagnosis and management of atopic dermatitis: National Guideline 2018. *Astım Allergy Immunol.* 2018;16(2):1-95.
5. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-351.
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;60(92):44-47.
7. Papapostolou N, Xepapadaki P, Gregoriou S, Makris M. Atopic Dermatitis and food allergy: A complex interplay what we know and what we would like to learn. *J Clin Med.* 2022;11(14):4232.
8. Tham EH, Rajakulendran M, Lee BW, Van Bever HPS. Epicutaneous sensitization to food allergens in atopic dermatitis: What do we know? *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(1):7-18.
9. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship between atopic dermatitis and food allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(2):115-122.
10. Smolkin YS, Masalskiy SS, Zaytseva GV, Smolkina OY. Allergic sensitization in children with atopic dermatitis in the first 2 years of life according to the results of skin tests. *Vopr Pitan.* 2022;91(6):50-60.
11. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(2):345-350.
12. Tran NLH, Ly NTM, Trinh HKT, Le MK, Vo NVT, Pham DL. Prediction of food sensitization in children with atopic dermatitis based on disease severity and epidermal layer impairment. *Int Arch Allergy Immunol.* 2024;185(1):43-55.
13. Atakul G, Çimen SS. The prevalence of sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immuno Pathol (Madr).* 2023;51(3):85-90.
14. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;348(11):977-985.
15. Emeksiz ZŞ, Cavkaytar Ö, Aksoy İ, Dallar Y, Soyer Ö. Food hypersensitivity in atopic dermatitis during infancy: Skin prick testing for whom? *Asthma Allergy Immunol.* 2017;15:32-37.
16. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 2):114-122.
17. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071-1078.
18. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):255-264.
19. Shoda T, Futamura M, Yang L, et al. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016;84(2):144-148.
20. Gray CL, Levin ME, duToit G. Egg sensitization, allergy and component patterns in African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(7):709-715.

21. Külhaş Çelik İ, Civelek E, Büyüktiryaki B, et al. Food sensitization patterns of infants with food-triggered atopic dermatitis. *Turk J Pediatr.* 2020;14(5):396-401.
22. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:1
23. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J. Allergy Clin Immunol.* 2004;114:150-158.
24. Eller E, Kjaer H.F, Høst A, Andersen K.E, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early child hood: Results from the DARC cohort. *Allergy.* 2009;64:1023-1029.
25. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatric Allergy Immunol.* 2004;15:435-441.
26. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):655-662.
27. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breast fed infants. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(2):345-350.
28. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: Position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62(7):723-728.
29. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:S1-58.

ANNELERİN EMZİRME TUTUMU VE İLK 6 AY SADECE ANNE SÜTÜ VERME DURUMU

Mothers' Breastfeeding Attitudes and Exclusive Breastfeeding in the First 6 Months

Ahu ÇIRLAK¹ Şenay TOPUZ² Tuğçe Nur BATTAL¹

¹ Güven Hastanesi, Hemşirelik Hizmetleri Direktörlüğü, ANKARA, TÜRKİYE

² Ankara Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Ebelik ABD, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışma annelerin ilk altı ay sadece anne sütü verme durumlarını (exclusive emzirme), emzirme tutum ve davranışlarını belirlemek amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Ocak-Eylül 2022 tarihleri arasında Ankara'da bebek dostu özel bir hastanede 171 anne ile gerçekleştirilmiştir. Anne taburcu edilmeden önce "Anne ve Bebek Bilgi Formu" ve "Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği" doldurulmuş daha sonraki süreçte anneler doğum sonrasında altı ay boyunca ayda bir kez araştırmacılar tarafından telefonla aranarak "Bebeğe ilk Altı Ay Anne Sütü Verme İzlem Formu" doldurulmuştur.

Bulgular: Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalamasının 33.19±4.15 (21-45 yaş arası) olduğu, %56.7'sinin ilk gebeliği olduğu, %70.8'inin sezaryen ile doğum yaptığı, %84.2'sinin gebeliğinin planlı olduğu ve %83'ünün doğumdan sonra bebeklerini ilk bir saat içerisinde emzirdiği belirlenmiştir. Çalışmaya katılan annelerin emzirme tutum değerlendirme ölçeği puan ortalamasının 113.71±11.40 (Min-Maks: 80-147 puan) olduğu belirlenmiştir. Doğumdan sonraki altı ay süresince sadece anne sütü veren annelerin oranlarına bakıldığında, annelerin ilk iki ay sadece anne sütü verme oranlarının %86 olduğu, dördüncü ayda en yüksek orana (%95.3) ulaştığı, altıncı ayda ise bu oranın %93.6 olduğu tespit edilmiştir. Annelerin bebeğin kilo kaybı, emzirme sorunu ve sütünün bebeğe yetmediği gibi düşüncelerden dolayı özellikle ilk aylarda anne sütü dışında mama ve benzeri gıdalardan verdikleri tespit edilmiştir.

Sonuç: Annelerin emzirme tutum puan ortalamalarının ortanın üzerinde olduğu ve ilk altı ay sadece anne sütü ile emzirme oranlarının belirgin derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anneler, emzirme, hemşirelik, tutum

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to determine mothers' exclusive breastfeeding status (exclusive breastfeeding), breastfeeding attitudes and behaviors for the first six months.

Material and Methods: The study was conducted between January and September 2022 with 171 mothers in a Baby-Friendly private hospital in Ankara. "The Mother and Infant Information Form" and "Breastfeeding Attitude Assessment Scale" were filled out before the mother was discharged. In the following period, mothers were called by the researchers once a month for six months after birth and the "Breastfeeding Follow-up Form for the First Six Months" was filled out.

Results: The mean age of the mothers who participated in the study was 33.19±4.15 years (range: 21-45), 56.7% had their first pregnancy, 70.8% gave birth by cesarean section, 84.2% had planned pregnancies, and 83% breastfed their babies within the first hour after birth. The mean breastfeeding attitude evaluation scale score of the mothers participating in the study was 113.71±11.40 (Min-Max: 80-147). When the rates of mothers who exclusively breastfed during the six months after birth were examined, it was found that the rate of exclusive breastfeeding was 86% in the first two months, reached the highest rate (95.3%) in the 4th month, and 93.6% in the 6th month. It was found that mothers gave formula and similar foods other than breast milk, especially in the first months, because of the baby's weight loss, breastfeeding problems and thoughts that their milk was not enough for the baby.

Conclusion: It was found that the mean breastfeeding attitude scores of the mothers were above the average and the rates of exclusive breastfeeding for the first six months were significantly higher.

Keywords: Mothers, breastfeeding, nursing, attitude



Yazışma Adresi / Correspondence:

Özel Güven Hastanesi, Hemşirelik Hizmetleri Direktörlüğü, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: ahu-c@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 16.04.2024

Dr. Ahu ÇIRLAK

Özel Güven Hastanesi, Hemşirelik Hizmetleri Direktörlüğü, ANKARA, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: +903124572174

Kabul Tarihi / Accepted: 12.07.2024

GİRİŞ

Anne sütü, bebeğin psikomotor ve bilişsel gelişimine katkı veren aynı zamanda çocukluk ve yetişkinlik döneminde karşılaşılabileceği bulaşıcı olan ve olmayan birçok hastalık riskini azaltabilecek özellikte, bebeğin ilk aşısı olarak da tanımlanabilecek mucizevi bir besindir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) emzirmenin, doğumdan sonra ilk bir saat içinde başlamasını, bebeklerin ilk altı aya kadar su dâhil hiçbir ek besin verilmeden yalnızca anne sütüyle beslenmesini (exlusive emzirme) ve altıncı aydan itibaren ise ek besinlerle birlikte iki yaşına kadar anne sütüne devam edilmesini önermektedir (3). Ancak ilk altı ay sadece anne sütü vermenin öneminin bilinmesine rağmen bu oranın Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine (2020) göre tüm dünyada düşük (%44) olduğu bunun en önemli nedenlerinin ise kültürel ve geleneksel yaklaşımlar olduğu ifade edilmektedir (4). Ülkemizde de benzer şekilde altı aydan küçük bebeklerin sadece %41'inin anne sütü ile beslendiği görülmektedir (5,6). Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 raporuna göre; Türkiye'de bebeklerin tamamına yakını (%97) belirli sürelerle emzirilmelerine karşın, sadece anne sütü alan bebeklerin ortanca emzirilme süresi 1,8 aydır (6). Ülkemizde emzirmeye başlama oranı yüksek olmasına karşın emzirmenin sürdürülmesi hedeflenenin çok altındadır. Bu sürecin sağlıklı başlayıp sürdürülebilmesini olumlu ve olumsuz etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte, olumlu etkileyen en önemli faktörlerden birisi, olumlu emzirme tutumudur. Emzirme tutumuna yönelik yapılan bazı çalışmalarda annelerin olumlu tutum ve davranış sergiledikleri ve bu annelerin bebeklerini daha yüksek oranda emzirmeyi düşündükleri, bazı çalışmalarda ise annelerin emzirme tutumunun oldukça düşük ya da nötr olduğu görülmektedir (7-11). Bu çalışmada annelerin ilk altı ay sadece anne sütü verme durumlarını (exlusive emzirme), emzirme tutum ve davranışlarını belirlemek amacı ile yapılmıştır.

Araştırma soruları;

- Annelerin emzirme tutum düzeyleri nedir?
- Annelerin emzirme tutumunu etkileyen faktörler nelerdir?
- Annelerin ilk altı ay emzirme sadece anne sütü verme oranları nedir?

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma tanımlayıcı desende planlanmış olup, Ocak-Eylül 2022 tarihleri arasında Ankara'da özel bir hastanede yapılmıştır. Çalışma için Nevşehir Hacıbektâş Veli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (30.11.2021 toplantı tarihli, Karar no: 408) onay alınmıştır. Çalışmada örneklem seçimine gidilmemiş olup evrende araştırma kriterlerine uyan

çalışmaya katılmayı kabul eden annelerle çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya 171 anne katılmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 37 haftanın üzerinde doğum yapmış olmak
- Doğumdan sonra bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınması
- Annenin Türkçe konuşmaması

Araştırmanın verileri “Anne ve Bebek Bilgi Formu”, “Bebeğe İlk Altı Ay Anne Sütü Verme İzlem Formu” ve “Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği” ile toplanmıştır.

Anne ve Bebek Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanan form, annelerin ve bebeklerinin tanımlayıcı bilgilerini içeren dokuz sorudan oluşmaktadır (12-14).

Bebeğe ilk Altı Ay Anne Sütü Verme İzlem Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanan form, annelerin ilk 6 ay boyunca anne sütü verme durumunu değerlendiren üç sorudan oluşmaktadır (12-14).

Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği: Özkan tarafında geliştirilen ölçek, 1999 yılında basılı dergide, 2015 yılında ise elektronik ortamda yayınlanmıştır. Ölçek 5'li likert tipinde 46 maddeden oluşmaktadır. Tamamen katılıyorum=4, Hiç katılmıyorum=0 olacak şekilde puanlama yapılmaktadır. Ölçekte bazı maddelerde (1, 2, 5, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 44, 45, 46) olumsuz tutum olarak belirtilmekte ve ters puanlama yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 184'dür. Puan yükseldikçe emzirme tutumunun olumlu yönde arttığı belirtilmektedir. Ölçeğin 1999'da ilk geliştirilen halinde Cronbach's alfa değeri 0.63 olarak belirlenmiştir (15).

Araştırmanın Etik Yönü: Araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun yürütülmüştür. Araştırmanın etik açıdan uygunluğuna karar verilmesi için bir üniversitenin etik kuruluna başvurularak onay alınmıştır (30.11.2021 toplantı tarihli, Karar no: 408). Ayrıca çalışmanın yapıldığı hastanenin bilim komitesinden de kurum izni (Sayı: 604) alınmıştır. Veri toplama işlemi öncesinde araştırmacılar tarafından araştırmaya katılmayı kabul eden annelere araştırma hakkında bilgi verilmiş, araştırmanın amacı açıklandıktan sonra yazılı izinleri alınmıştır.

Verilerin Toplanması: Çalışmanın yapıldığı hastane bebek dostu bir hastanedir. Annelere gebelik dönemlerinden itibaren, doğum sürecinde ve taburcu olmadan önce anne sütü ve emzirme konusunda detaylı eğitimler verilmektedir. Çalışmaya katılan anneler sadece doğum sonrasında hastaneden taburcu olurken bir kez “Anne ve Bebek Bilgi Formu” ve “Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeğini” doldurmuşlardır. Formlar yaklaşık 15-20 dakika içerisinde doldurulmuştur. Ardından anneler doğum sonrasında

altı ay boyunca ayda bir kez araştırmacılar tarafından telefonla aranarak "Bebeğe ilk Altı Ay Anne Sütü Verme İzlem Formu" doldurulmuştur. Telefon görüşmeleri ortalama 15 dakika sürmüştür.

Verilerin Değerlendirilmesi: Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS paket programı (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 26.0 kullanılmıştır. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler için ortalama, standart sapma, sayı, yüzde ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler için ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi ve bağımlı gruplarda ise paired t testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalamasının 33.19±4.15 (min=21-maks=45) olduğu, %93.6'sının lisans ve lisans üstü düzeyde eğitim aldığı, %56.7'sinin ilk gebeliği, %68.4'ünün ilk çocuğu olduğu, %70.8'inin

sezaryen ile doğum yaptığı, %44.4'ünün bebeğinin 3001-3500 gram arasında doğduğu, %84.2'sinin gebeliğinin planlı olduğu ve %83'ünün doğumdan sonra bebeklerini ilk bir saat içerisinde emzirdiği belirlenmiştir. Annelerin tanımlayıcı özelliklerine göre emzirme tutumu değerlendirme ölçeği puan ortalaması karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Çalışmaya katılan annelerin emzirme tutumunu değerlendirme ölçeği puan ortalamalarına bakıldığında annelerin ölçek puan ortalamasının 113.71±11.40 (min=80-maks=147) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2'de annelerin ilk altı ay boyunca sadece anne sütü verme oranlarına bakıldığında birinci ve ikinci ayda %86, üçüncü ayda %92.4, dördüncü ayda %95.3, beşinci ve altıncı ayda ise %93.6 oranında sadece anne sütü ile bebeklerini besledikleri belirlenmiştir. Annelerin bebeğin kilo kaybı, emzirme sorunu ve sütünün bebeğe yetmediği gibi düşüncelerden dolayı özellikle ilk aylarda bebeklerine anne sütü dışında mama ve benzeri gıdalardan verdikleri tespit edilmiştir.

Tablo 1: Annelerin tanımlayıcı özelliklerine göre emzirme tutumunu değerlendirme ölçeği puan ortalaması karşılaştırması

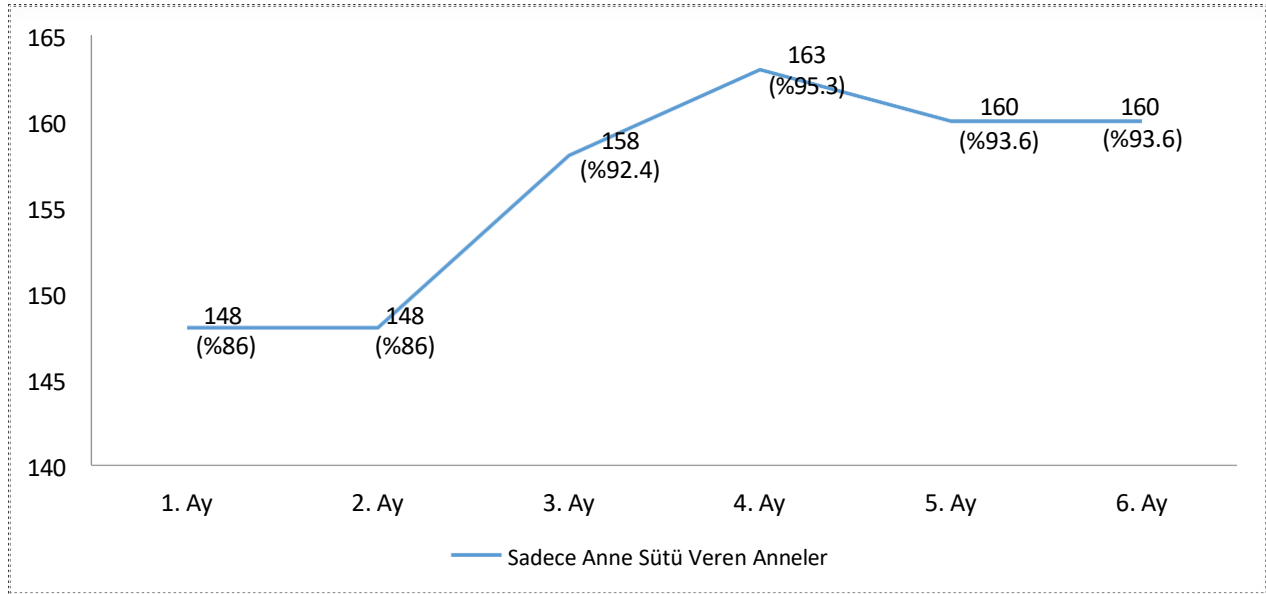
Sosyodemografik Özellikler	Sayı (%)	Emzirme tutumunu değerlendirme ölçeği puan ortalaması±standart sapma	Puan ortalaması farkı Test, p
Anne yaşı	33.19±4.15 (min=21-maks=45)		
Öğrenim durumu			
Lise ve ön lisans	11 (6.4)	114.36±12.74	
Lisans ve Lisansüstü	160 (93.6)	113.67±11.34	t=0.193, p=0.847
Gebelik sayısı			
İlk gebelik	97 (56.7)	113.47±10.53	
İki ve üzeri gebelik	74 (43.3)	114.04±12.51	t=-0.217, p=0.828
Çocuk sayısı			
İlk çocuk	117 (68.4)	112.90±10.64	
İkinci ve sonrasındaki çocuk	54 (31.6)	115.48±12.82	t=-1.376, p=0.171
Doğum şekli			
Sezaryan (C/S)	121 (70.8)	112.72±10.93	
Vajinal doğum	50 (29.2)	116.12±12.25	t=-1.781, p=0.07
Bebeğin doğum kilosuna			
2500-3000 gram	48 (28.1)	113.72±10.65	
3001-3500 gram	76 (44.4)	113.23±11.52	
3501 gram üstü	47 (27.5)	114.48±12.12	F=0.173, p=0.841
Bebek Cinsiyeti			
Kız	86 (49.7)	113.02±12.40	
Erkek	85 (50.3)	114.42±10.31	t=0.803, p=0.423
Gebelik planlı mı?			
Evet	144 (84.2)	114.06±10.98	
Hayır	27 (15.8)	111.88±13.52	t=0.908, p=0.365
İlk anne sütü verme zamanı			
İlk birinci saat	142 (83)	113.48±11.85	
İkinci saat ve sonrası	29 (17)	114.86±8.96	t=-0.591, p=0.555

Tablo 2: İlk 6 ay sadece anne sütü verilme oranı ve sadece anne sütü verilmeme nedenleri

	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Sadece anne sütü verme oranı	147 (86.0)	147 (86.0)	158 (92.4)	163 (95.3)	160 (93.6)	160 (93.6)
Sadece anne sütü verilmeme nedeni						
Bebeğin kilo kaybı	12 (7.0)	11 (6.4)	6 (3.5)	5 (2.9)	5 (2.9)	5 (2.9)
Emzirmede yaşanan sorunlar	4 (2.3)	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)
Sütün yetmediğinin düşünülmesi	8 (4.7)	8 (4.7)	6 (3.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)
İşe başlamak zorunda kalma	-	-	-	-	2 (1.2)	2 (1.2)

Grafik 1’de doğumdan sonraki altı ay, sadece anne sütü veren annelerin oranları görülmektedir. Annelerin ilk iki ay sadece anne sütü verme oranlarının

%86 olduğu, dördüncü ayda en yüksek orana (%95.3) ulaştığı, altıncı ayda ise bu oranın %93.6 olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 1: Doğumdan sonraki altı ay, sadece anne sütü veren anneler

TARTIŞMA

Emzirme tutumu annelerin emzirme süresini ve emzirme üzerindeki başarısını etkilemektedir. Emzirme tutumu doğum şekli, çocuk sayısı, annenin çalışma durumu, daha önce emzirmeye yönelik eğitim alma durumu, eş ve aile tutumu, destek kaynaklarının varlığı gibi faktörlerden etkilenmektedir (14). Ören ve ark.’nın doğum sonu dönemdeki kadınlarla yaptıkları çalışmanın sonucunda annelerin emzirme tutumunun orta düzeyde olduğunu ve bu tutumu bebeğin cinsiyeti, ilk bir saat anne sütü verme durumu, daha önce anne sütü ile ilgili bilgi alma durumu ve emzirme süresi gibi nedenlerin etkilendiğini ve istatistiksel olarak aralarında anlamlılık

olduğunu tespit etmişlerdir (16). Kurnaz ve Hazar’ın yaptıkları çalışmada annelerin emzirme tutumu ile gebelik sayısı, çocuk sayısı, gebeliğin planlı olması, bebeğin cinsiyeti, annenin öğrenim durumu gibi sosyodemografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir (14). Bizim çalışmamızın sonucunda ise annelerin emzirme tutumunu annelerin yaşı, öğrenim durumu, gebelik sayısı, çocuk sayısı, doğum şekli, bebeğin kilosunu, cinsiyeti, gebeliğin planlı olup olmaması ve ilk anne sütü verme zamanı gibi sosyodemografik verilerin etkilemediği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamıza katılan annelerin sadece anne sütü verme oranlarının

diğer çalışmalardan belirgin şekilde yüksek çıkması, annelerin emzirme tutumu ölçek puan ortalamasının, ortalamanın üstünde tespit edilmesi, annelerin en az lise düzeyinde öğrenime sahip olması ve altı ay süresince telefonla aranarak emzirme ile ilgili danışmanlık ve eğitim almaları, emzirme konusunda cesaretlendirilmelerinin bir sonucu olarak açıklanabilir.

Emzirmeye ilişkin algılar, inançlar görüşler zamanla değişebilir ve emzirme deneyimlerden etkilenir. Deneyim ve algı emzirmenin süresini etkilemede önemli bir rol oynar (17,18). Emzirme sürecinde meme ile ilgili sorunlar, ilk kez anne olmak, çevreden, aileden ya da eşten destek görememek, doğum sonrası pospartum sorunlar, annenin işe başlaması ve ilk altı aydan önce ek gıdalara başlanması emzirmenin erken dönemde kesilmesine neden olabilmektedir (19). Çalışmamızda annelerin ilk iki ayda sadece anne sütü verme oranının %80'lerde olduğu ve sonraki aylarda ise bu oran arttığı görülmektedir. Annelerin ilk altı ay sadece anne sütü vermeme nedenlerinde ise bebeklerinin kilo kaybı yaşayacağı düşüncesi, emzirmede yaşadıkları sorunlar ve sütünün yetmeyeceği düşüncesi olduğu tespit edilmiştir. Ören ve ark.'nın çalışmasında da annelerin süt yokluğu ve sütün yetmediği düşüncesi gibi nedenlerden dolayı bebeklerine anne sütü dışında ek besin verdikleri ifade edilmektedir (16). Literatürde emzirmenin en kritik döneminin doğumdan sonraki ilk iki hafta olduğu belirtilmektedir. Bu dönemde emzirmeyi bırakma nedenleri; sütün yetersiz olması, emzirme güçlükleri (bağlanma sorunları), bebeğin yetersiz kilosu ve meme uçlarının çatlamasıdır. Emzirmenin yetersiz desteği de erken bırakmaya neden olabilir. Bu dönemde sağlık profesyonellerinin özellikle hemşire ve ebelerin desteği oldukça önemlidir (20-22). Zielinska ve Hamulka'nın yaptıkları çalışmada annelerin %43'ünün sadece anne sütü ile bebeklerini beslediğini, anne yaşı ile bilgi düzeyinin doğru orantılı bir şekilde arttığını, ancak annenin yaşı, eğitimi, çalışma durumu gibi sosyodemografik bilgileri ile sadece anne sütü verme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını belirlemişlerdir (23). Çalışmamızda annelerin çok büyük bir kısmının lisans ve üzeri eğitime sahip olması ve altı ay boyunca telefon ile aranarak emzirme süreçlerinin takip edilmesi, emzirme konusunda cesaretlendirilmeleri ilk altı ay sadece anne sütü verme oranlarının yüksek olmasının nedeni olarak açıklanabilir.

Doğum sonrası dönemde gelişen emzirme sorunları emzirme sürecini etkilemekte ve emzirmeyi kesintiye uğratmaktadır. Doğum sonrası emzirme ile ilgili en sık yaşanan sorunlar, sütün yetmediğinin düşünülmesi, meme ucu sorunları, memenin yetersiz boşaltılması, tıkanıklık, mastit ve meme apsesidir ve bu durumlar kadınların neredeyse %20-80'ini etkilemektedir (24). Çalışmamızda da annelerin emzirme ile ilgili benzer

sorunlar yaşadıkları ve bu sorunlar nedeni ile emzirme süreçlerinin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir.

Dukuzumuremyi ve ark.'nın yaptıkları sistematik derlemede inceledikleri çalışmalarda emzirme oranlarının, DSÖ'nün tavsiyelerinin çok altında olduğunu belirtmiş, bu nedenle de doğum öncesi ve sonrası emzirme eğitim ve danışmanlığının sağlanması, annelerin emzirmeye yönelik tutum ve bilgilerinin geliştirilmesinin önemini vurgulamışlardır (4). Elgar ve ark.'nın Suudi annelerle yaptığı çalışmada annelerin %85'inin bebeklerini ilk bir saat içinde emzirdiğini, %41'inin bebeklerine ilk altı ay sadece anne sütü verdiklerini ve %64'ünün emzirme sırasında bebeklerinin yeterince süt aldığını düşündüğünü belirlemiştir (25). Elgar ve ark. ayrıca ilk altı ay sadece anne sütü verme davranışında pozitif annelik düşüncelerinin, annelerin yaşı, mesleği ve öğrenim durumunun da emzirme davranışında pozitif yönde belirleyici olduğunu vurgulamışlardır (25). Bizim çalışmamızın sonucunda ise ilk iki ay sütün yetmediğinin düşünülmesi, bebeğin kilo kaybı ve diğer bazı sorunlar nedeni ile %86 olan sadece anne sütü verme oranının, dördüncü ayda en yüksek değere (%95.3) ulaştığı ve bu emzirme oranlarının literatürün üzerinde olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak Annelerin emzirme tutum ölçek puan ortalamasının yüksek olmasının, büyük kısmının lisans ve üzeri eğitime sahip olmasının ve her ay aranarak emzirme konusunda verilen bilgi ve danışmanlık hizmetinin olumlu etkileri gösterilebilir.

Araştırmanın özel bir hastanede sınırlı bir örneklem ile yürütülmesi araştırmanın zayıf yönü olarak değerlendirilirken, annelere gebelik döneminden itibaren, doğum sürecinde ve taburcu olmadan önce anne sütü ve emzirme konusunda detaylı eğitimlerin verildiği ve takibinin yapıldığı bebek dostu bir hastanede gerçekleştirilmiş olması, araştırmanın amacına yönelik doğru bilgi edinmeyi sağlaması ve alana yönelik problemlerin çözümüne katkı vermesi açısından araştırmanın güçlü yönü olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızın sonucunda annelerin emzirme tutum puanlarının ve ilk altı ay sadece anne sütü ile emzirme oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastanede gebelik sürecinden itibaren başlayan ve doğumdan sonraki altı ay boyunca devam eden emzirme destek ve danışmanlığının burada önemli bir rolünün olduğu görüldüğünden tüm hastanelerde hemşire ve ebeler tarafından anne sütünün teşviki ve emzirmenin desteklenmesi konusunda eğitimlerin planlanması ve formal olarak sürdürülmesi önerilebilir.

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

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: AÇ, ŞT, TNB, Analiz/Yorum: AÇ, ŞT, TNB, Veri Sağlama: AÇ, TNB, Yazım: AÇ, ŞT, Gözden Geçirme ve Düzeltme: AÇ, ŞT, TNB

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

Etik Kurul Onamı: Nevşehir Hacıbekaş Veli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (30.11.2021 toplantı tarihli, Karar no: 408) onay alınmıştır. Çalışmaya katılan annelerden yazılı onam alınmıştır.

Bu çalışma 21-23 Aralık 2023 tarihinde Ankara'da II. Uluslararası, III. Ulusal Kadın Sağlığı Hemşireliği Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Prell C, Koletzko B. Breastfeeding and complementary feeding. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(25):435-444.
2. Zielinska MA, Sobczak, A, Hamulka J. Breastfeeding knowledge and exclusive breastfeeding of infants in first six months of life. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017;68(1):51-59.
3. World Health Organization (WHO). WHO Global Nutrition Targets 2025: Breastfeeding Policy Brief 2014. Erişim tarihi: 10 Ekim 2023: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149022/WHO_NMH_NHD_14.7_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Dukuzumuremyi JPC, Acheampong K, Abesig J, Luo J. Knowledge, attitude, and practice of exclusive breastfeeding among mothers in East Africa: A systematic review. *Int Breastfeed J.* 2020;15(1):70.
5. Evcil F, Zoroğlu G. Evaluation of knowledge and behavior of mothers who gave birth in a university hospital regarding breast milk and breastfeeding. *Kafkas J Med Sci.* 2020;10(3):221-227.
6. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları. (2018). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye. Erişim tarihi: 13 Nisan 2024: https://fs.hacettepe.edu.tr/hips/dosyalar/Ara%C5%9Ft%20%20raporlar/2018%20TNSA/TNSA2018_ana_Rapor_compressed.pdf
7. Heathman L, Douglas CC, Camel SP. Relationship among breastfeeding exposure, knowledge, and attitudes in collegiate males residing in East Texas. *J Hum Lact.* 2019;35(4):782-789.
8. Khasawneh W, Kheirallah K, Mazin M, Abdalnabi S. Knowledge, attitude, motivation and planning of breastfeeding: A cross-sectional study among Jordanian women. *Int Breastfeed J.* 2020;15(1):60.
9. Abebe EC, Tiruneh GA, Adela GA, et. al. Levels and determinants of prenatal breastfeeding knowledge, attitude, and intention among pregnant women: A cross-sectional study in Northwest Ethiopia. *Front Public Health.* 2022;10:920355.
10. Abdulahi M, Fretheim A, Argaw A, Magnus JH. Determinants of knowledge and attitude towards breastfeeding in rural pregnant women using validated instruments in Ethiopia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):7930.
11. Naja F, Chalita A, Ayoub JJ et.al. Prenatal breastfeeding knowledge, attitude and intention, and their associations with feeding practices during the first six months of life: A cohort study in Lebanon and Qatar. *Int Breastfeed J.* 2022;17:15.
12. Jersey SJ, Mallan K, Forster J, Daniels LA. A prospective study of breastfeeding intentions of healthy weight and overweight women as predictors of breastfeeding outcomes. *Observational Study.* 2017;53:20-27.
13. Güney E, Uçar T. Gebelikteki beden imajının emzirme tutumu ve doğum sonu emzirme sürecine etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2018;49(1):49-53.
14. Kurnaz D, Hazar HU. Erken postpartum dönemde annelerin emzirmeye ilişkin tutum ve başarılarını etkileyen faktörler. *Hemşirelik Bilimi Derg.* 2021;4(2):76-86.
15. Özkan HA. Emzirme tutumunu değerlendirme ölçeği. *KASHED.* 2015;2(1): 53-58.
16. Ören EDT, Atan ŞÜ, Kavlak O. Doğum sonu dönemdeki kadınların emzirme tutumları ve etkileyen faktörler. *İKÇÜSBFD.* 2023;8(1):27-35.
17. Cohen SS, Alexander DD, Krebs NF, Young BE, Cabana MD. Factors associated with breastfeeding initiation and continuation: A meta-analysis. *J Pediatr.* 2018;203:190-196.
18. Schafer EJ, Campo S, Colaizy TT, Mulder PJ, Breheny P, Ashida S. First-time mothers' breast-feeding maintenance: Role of experiences and changes in maternal perceptions. *Public Health Nutr.* 2017;20(17):3099-3108.
19. Şensoy F, Koçak DY. Emzirme danışmanlığında güncel yaklaşımlar. *Ordu Üni Hemşirelik Çalışmaları Derg.* 2021;4(3):427-435.
20. Cantürk D, Akgün Kostak M. Vajinal doğum yapan ve sezaryen operasyonu geçiren annelerin ilk emzirme davranışları, emzirme öz-yeterlilik düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Mersin Üni Sağlık Bil Derg.* 2020;13(3):382-394.
21. Swerts M, Westhof E, Bogaerts A, Lemiengre J. Supporting breast-feeding women from the perspective of the midwife: A systematic review of the literature. *Midwifery.* 2016;37:32-40.
22. Hall H, McLelland G, Gilmour C, Cant R. 'It's those first few weeks': Women's views about breastfeeding support in an Australian outer metropolitan region. *Women and Birth.* 2014;27(4):259-265.
23. Zielinska MA, Hamulka J. Reasons for non-exclusive breast-feeding in the first 6 months. *Pediatr Int.* 2018;60(3):276-281.
24. Shafaei FS, Mirghafourvand M, Havzari S. The effect of prenatal counseling on breastfeeding self-efficacy and frequency of breastfeeding problems in mothers with previous unsuccessful breastfeeding: A randomized controlled clinical trial. *BMC Womens Health.* 2020;20:94.
25. Elgzar WT, Al-Thubaity DD, Alshahrani MA, Essa, RM, Ibrahim HA. The relationship between maternal ideation and exclusive breastfeeding practice among Saudi nursing mothers: A cross-sectional study. *Nutrients.* 2023;15(7):1719.

EOZİNOFİLİ SAPTANAN ÇOCUK VAKALARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Etiological Factors in Pediatric Cases with Eosinophilia

Tülay MORTAŞ¹ Dilek AZKUR²

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Eozinofili dokularda ve/veya kanda eozinofillerin artması olarak tanımlanır. Periferik kanda eozinofil sayısının artması alerjik, enfeksiyöz, otoimmün ve malign hastalıkların ayırıcı bir özelliği ya da eşlik eden bulgusu olabilir. Çalışmamızda eozinofilisi olan çocuk hastaların etiyolojik faktörler açısından taranması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine Şubat 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında başvuran ve tam kan sayımında eozinofili saptanan 1 ay-18 yaş arasındaki tüm hastaların elektronik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tam kan sayımı ölçümünde periferik kan mutlak eozinofil sayısı ≥ 500 hücre/ μL olması eozinofili olarak kabul edildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve tetkik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 176 hastanın 104'ü (%59.1) erkek olup, ortalama yaş 4.1 (0.6-8.9) [ortalama (çeyrekler arası aralık)] yıl idi. Hastaların 68'inde (%38.6) alerjik rinit, 51'inde (%28.9) atopik dermatit, 44'ünde (%25.0) astım ve 41'inde (%23.2) besin alerjisi vardı. Deri prik testi yapılan 113 hastanın 72'sinde (%63.7) alerjik duyarlanma saptandı. Alerjik duyarlanma saptanan hastalarda en sık polen (%43.0) ve besin duyarlılığı (%45.8) olduğu görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde ortalama eozinofil sayısı 720/ μL (580-1050), total IgE düzeyi 99.0 IU/mL (20.8-272) saptandı. Hastaların 25'inde (%14.2) en az bir immünglobülin düzeyinde düşüklük saptandı. Üç hastada (%1.7) paraziter hastalık mevcuttu.

Sonuç: Alerjik hastalıklar eozinofilinin önemli nedeni olmakla birlikte paraziter hastalıklar, immün yetmezlikler gibi alta yatan birçok hastalıkta eozinofili görülebilir. Kapsamlı öykü ve klinik değerlendirme ayırıcı tanıda önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Alerjik hastalık, çocuk, eozinofili, parazit, periferik kan

ABSTRACT

Objective: Eosinophilia is an increase in eosinophils in tissues and/or blood. Increased number of eosinophils in peripheral blood may be a differential feature or an accompanying finding of allergic, infectious, autoimmune, and malignant diseases. In our study, we aimed to screen pediatric patients with eosinophilia in terms of etiological factors.

Material and Methods: The electronic files of all patients between the ages of 1 month and 18 years who were admitted to Kırıkkale University Faculty of Medicine, Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic between February 2020 and November 2021 and who were found to have eosinophilia in complete blood count were retrospectively analysed. A peripheral blood absolute eosinophil count of ≥ 500 cells/ μL in the complete blood count measurement was considered eosinophilia. Demographic data, clinical findings and results of investigations were analysed retrospectively.

Results: Of the 176 patients included in the study, 104 (59.1%) were male and the median age was 4.1 (0.6-8.9) [median (interquartile range)] years. Allergic rhinitis was present in 68 (38.6%), atopic dermatitis in 51 (28.9%), asthma in 44 (25.0%) and food allergy in 41 (23.2%) patients. Allergic sensitization was detected in 72 (63.7%) of 113 patients who underwent skin prick testing. The most common allergic sensitisation was pollen (43.0%) and food sensitisation (45.8%). The median eosinophil count was 720/ μL (580-1050) and the total IgE level was 99.0 IU/mL (20.8-272). Low levels of at least one immunoglobulin were found in 25 patients (14.2%). Three patients (1.7%) had parasitic disease.

Conclusion: Although allergic diseases are important causes of eosinophilia, eosinophilia can be seen in many underlying diseases such as parasitic diseases and immunodeficiencies. Comprehensive history and clinical evaluation are important in the differential diagnosis.

Keywords: Allergic disease, child, eosinophilia, parasite, peripheral blood



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve

Tel / Phone: +905057899743

Geliş Tarihi / Received: 23.04.2024

Dr. Dilek AZKUR

Hastalıkları ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: dilekazkur@kku.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 27.06.2024

GİRİŞ

Eozinofiller, kemik iliği kaynaklı granülositlerdir. Kan dolaşımında yaklaşık 8 ila 18 saatlik bir yarı ömürleri vardır ve en az birkaç hafta kalabilecekleri dokularda bulunmaktadır (1). Kan eozinofilleri aktive edilmemiş, önceden aktive edilmiş veya tamamen aktive edilmiş hallerde bulunmaktadır (2,3). Aktive edilmemiş eozinofiller, eozinofil aktivasyonu için bir taşıyıcı belirteç olan CD69'un düşük yüzey ekspresyonu ve aktive edilmemiş bir durumda integrinlerin ekspresyonu ile karakterize edilmektedirler (4). Eozinofiller, aktivasyonlarından önce interlökin (IL-3, IL-5) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi sitokinlerle, uyarıcı faktörlere karşı artan duyarlılık sergilemektedirler (5,6).

Fonksiyonel açıdan eozinofiller çeşitli patojenlere karşı konak savunmasının yanı sıra, alerjik hastalıklar ve otoimmün immünopatolojiler dahil, patofizyolojik süreçlerde yer alan sitotoksik efektör hücrelerdir (7). Fagositoz yoluyla hücre içi istilacı patojenlere karşı veya degranülasyon gibi hücre dışı öldürme mekanizmaları yoluyla savunma yapmaktadırlar (8). Ayrıca eozinofillerin T hücreleri, mast hücreleri, dendritik hücreler ve B hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücreleriyle etkileşimleriyle, bağışıklık yanıtlarını modüle ettikleri bilinmektedir (7,8). Bunun dışında, alerjik ve paraziter inflamasyonda profesyonel olmayan antijen sunan hücreler olarak görev yapmaktadırlar (9,10). Ek olarak doku homeostazisinin yanı sıra, yara iyileşmesi ve dokunun yeniden şekillenmesinde de görev almaktadırlar (7).

Eozinofili, dokularda ve/veya kanda artan eozinofil sayısını temsil etmektedir. Doku eozinofil sayısının tespiti için biyopsi yapılan dokuların incelenmesi gerekir, oysa kan eozinofil sayıları daha kolay ve rutin olarak ölçülmektedir. Bu nedenle, eozinofili genellikle kandaki eozinofillerin yükselmesine bağlı olarak tanınmaktadır. Laboratuvar standartlarına bağlı olarak 500 hücre/ μ L'yi aşan mutlak eozinofil sayıları yüksek olarak rapor edilmektedir (11). Eozinofili, alerjik hastalıklar (astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve ilaç reaksiyonları), enfeksiyonlar ve enfestasyonlar (örn. helmintler, mantarlar, protozoanlar), lösemi veya lenfoma gibi neoplastik bozukluklar dahil birçok durumda ortaya çıkabilmektedir (12). Ayrıca eozinofilinin kendisi de akciğerde, kalpte ve ciltte uç organ hasarına yol açabilmektedir (13). Eozinofili şiddetinin organ hasarının miktarını öngördüğü kanıtlanmamış olsa da bazı durumlarda daha yüksek eozinofil sayılarıyla (miyeloid kanserler ve ilaç aşırı duyarlılığı) ilişkili olduğunu, bazı durumlarda hafif eozinofili ile ilişkili olduğunu göstermiştir (astım ve diğer atopik hastalıklar) (14).

Çocuk hastalarda eozinofilinin altta yatan nedenleri yeterince tanımlanmamıştır. Ayrıca, eozinofilinin

değerlendirmesine yönelik algoritmalar büyük ölçüde yetişkin literatürüne dayanmaktadır (15,16). Bunlar göz önüne alınarak çalışmamızda, çocuk hastalarda eozinofili saptanan hastaların klinik özellikleri ve eozinofili etiyojisinde rol oynayan faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine Şubat 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında başvuran ve tam kan sayımı tetkikinde en az bir kere eozinofilisi saptanan 1 ay-18 yaş arasındaki tüm hastaların elektronik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tam kan sayımı ölçümünde periferik kan mutlak eozinofil sayısı ≥ 500 hücre/ μ L olması eozinofili olarak kabul edildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve tam kan sayımı, C-reaktif protein düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, immünglobülin (Ig) düzeyleri, gaitada parazit incelemesi ve deri prik testi sonuçları değerlendirildi. Tam kan sayımında lökosit ve lökosit alt grupları akım sitometri yöntemiyle (Mindray BC6800 Hematoloji Analizatörü) ve serum total IgE düzeyleri elektrokemilüminesans immünoassay yöntemiyle (ECLIA, Roche Diagnostics) ile çalışıldı. Serum immünooglobulin düzeylerinin değerlendirilmesinde Bayram ve arkadaşları tarafından sağlıklı Türk çocuklarında belirlenen değerler referans olarak alınmıştır (17). Arşiv bilgilerinde çalışma için gerekli olan verileri yeterli olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:11.11.2021, karar no: 2021.11.03).

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS for Windows, Version 24.0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nitel verilere ait değişkenler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait veriler ise, ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, Şubat 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında çocuk alerji ve immünoloji polikliniğe başvuran 1985 hastadan eozinofili saptanan 176 (%8.8) hasta dahil edildi. Hastaların 104'ü (%59.1) erkek olup, ortanca yaş 4.1 (0.6-8.9) [ortanca (çeyrekler arası aralık)] yıl idi (Tablo 1). Hastaların eozinofili saptandığı dönemdeki tanıları incelendiğinde 149'unda (%84.6) alerjik hastalık olduğu görüldü. Hastaların 68'inde (%38.6) alerjik rinit, 51'inde (%28.9) atopik dermatit, 44'ünde (%25.0) astım, 41'inde (%23.2) besin ve üçünde (%0.1) ilaç alerjisi vardı (Tablo 1).

Tablo 1: Vakaların demografik ve klinik özellikleri

	n (%)
Yaş (yıl), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	4.1 (0.6-8.9)
Erkek cinsiyet	104 (59.1)
Alerjik hastalıklar	149 (84.6)
Astım	44 (25.0)
Alerjik rinit	68 (38.6)
Atopik dermatit	51(28.9)
Besin alerjisi	41 (23.2)
İlaç alerjisi	3 (0.1)
Eşlik eden hastalıklar	
Cilt hastalığı	23 (13.0)
Demir eksikliği	11 (6.2)
Talasemi taşıyıcılığı	4 (2.2)
Ailevi Akdeniz ateşi	3 (1.7)
Gastroözofageal reflü hastalığı	3 (1.7)
Otoimmün tiroidit	1 (0.5)
Paraziter hastalık	3 (1.7)
<i>Enterobius vermicularis</i>	1 (0.5)
Kist hidatik	1 (0.5)
Skabiyes	1 (0.5)
Ailede alerjik hastalık	86 (48.8)
Evde evcil hayvan	35 (19.8)

Eozinofili saptanan hastaların bazılarında eşlik eden başka hastalıklar bulunmaktaydı (Tablo 1). Hastaların 23'ünde (%13) cilt hastalığı (ürtiker, seboreik dermatit, kontakt dermatit ve pitriyazis rozea), 11'inde (%6.2) demir eksikliği, dördünde talasemi taşıyıcılığı (%2.2), üçünde (%1.7) ailevi Akdeniz ateşi, üçünde (%1.7) gaströzofajial reflü hastalığı ve birinde (%0.5) otoimmün tiroidit mevcuttu. Ek olarak hastalarının üçünde (%1.7) ise paraziter hastalık mevcuttu. Bu hastaların birinde *Enterobius vermicularis*, birinde kist hidatik, birinde de skabiyez vardı. Hastaların aile öyküleri dikkate alındığında ise, 86'sının (%48.8) ailesinde alerjik hastalık görüldü. Otuz beş (%19.9) hastanın evinde evcil hayvan bulunduğu öğrenildi (Tablo 1).

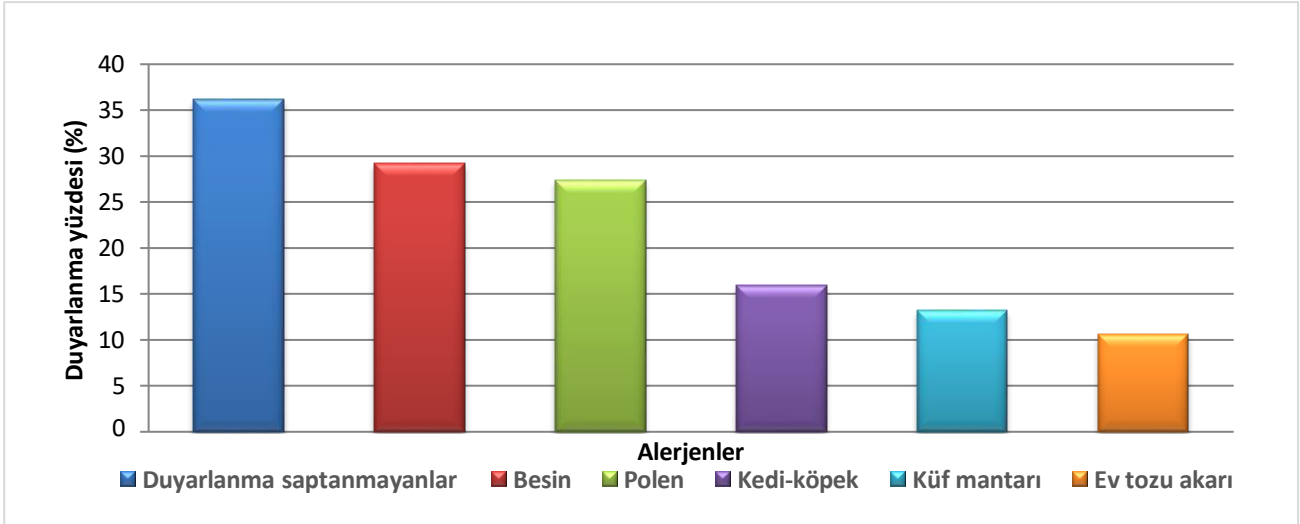
Laboratuvar tetkiklerinde ortanca eozinofil sayısı 720/ μ L (580-1050) ve ortanca eozinofil yüzdesi %7.9 (6.3-10.8) saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 78'inde (%49.0) total IgE >100 IU/mL saptandı ve ortanca total IgE düzeyi 99.0 IU/mL (20.8-272) bulundu (Tablo 2). Hastaların 25'inde (%14.2) en az bir immüoglobülin düzeyinde düşüklük saptandı ve

hipogamaglobünemi açısından takibe alındı. İzlemede iki hastaya selektif IgA eksikliği, bir hastaya parsiyel IgA eksikliği tanısı konuldu ve üç hastanın Ig düzeylerinin normale döndüğü saptandı.

Tablo 2: Vakaların laboratuvar tetkikleri

Hemogram	
Lökosit (/μL), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	9450 (8102-11195)
Hemoglobin (g/dl), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	12.6 (11.9-13.5)
Eozinofil (/μL), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	720 (580-1050)
Eozinofil (%), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	7.9 (6.3-10.8)
Hipereozinofili, n (%) (>1500/μL)	16 (9.0)
C-reaktif protein (mg/L), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	0.8 (0.11-2.4)
C-reaktif protein yüksekliği, n (%) (>5 mg/L)	15/166 (9.0)
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, n (%) (>20 mm/s)	10/81 (12.3)
Total IgE (IU/ml), ortanca (Çeyrekler arası aralık)	99 (20.8-272)
Total IgE yüksekliği, n (%) (>100 IU/mL)	78/159 (49.0)
En az bir immüoglobülin düzeyinde düşüklük, n (%)	25 (14.2)
Deri prik testinde duyarlanma, n (%)	72/113 (63.7)
Tekli duyarlanma	45/72 (62.5)
Çoklu duyarlanma	27/72 (37.5)

Deri testi yapılan 113 hastanın 72'sinde (%63.7) alerjik duyarlanma olduğu saptandı. Alerjik duyarlanma saptanan hastaların 45'inde (%62.5) tekli duyarlanma, 27'sinde (%37.5) çoklu duyarlanma saptandı. Hastalarda en sık besin (%29.2), polen (%27.4) ve kedi/köpek (%15.9) duyarlılığı olduğu görüldü (Şekil 1). Evinde evcil hayvan besleyen hastaların 24'üne deri testi yapılmış olup dokuz hastada kedi tüyüne alerjik duyarlanma saptanmıştır. Besin duyarlılığı saptanan hastalarda sık karşılaşılan alerjenler yumurta (%84.0), süt (%30.0) ve kuruyemişler (%27.0) idi.



Şekil 1: Deri prik testi yapılan hastalarda duyarlılık saptanan alerjenler (Bazı hastalarda çoklu alerjik duyarlanma saptanmıştır)

Hastaların 16'sında (%9) hipereozinofili (≥ 1500 hücre/ μ L) mevcuttu. Hastaların dokuzunda alerjik rinit, yedisinde astım, dörder hastada atopik dermatit ve besin alerjisi bulunmaktaydı. Bu hastalar ile eozinofilisi olan hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, alerjik hastalık ve eşlik eden hastalık, ailede alerjik hastalık öyküsü, deri prik testinde alerjik duyarlanma ve en az bir immüno globülin düzeyinde düşüklük açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.53, 0.77, 0.47, 0.55, 0.53, 0.15, 1.00).

TARTIŞMA

Biyobelirteçler, hem normal biyolojik süreçlerin hem de patojenik süreçlerin bir göstergesi olarak, objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen faktörlerdir (18). Dolaşımdaki eozinofillerin sayısı, organa spesifik eozinofil seviyeleri ve eozinofil granül proteinlerinin serum seviyeleri dahil farklı biyobelirteçler, eozinofil ile ilişkili farklı hastalıkların belirlenmesi için kullanılmaktadır (19). Kan veya doku eozinofil sayıları klinik uygulamada en sık kullanılan biyobelirteçlerdendir (20). Kan eozinofil sayısı kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ciddi eozinofilik astım için bir biyobelirteç olabilmektedir (21,22). Çocuklarda biyobelirteç olarak kullandığımız periferik eozinofiliyi, çalışmamızda en sık alerjik hastalıklarda görürken, paraziter hastalıklar ve immün yetmezliklerde de saptadık.

Ness ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada hafif erkek üstünlüğüyle (%57), ortalanca yaşı 8.6 yıl bulmuşlardır (23). Çelik ve arkadaşlarının, çalışmalarında hafif erkek üstünlüğüyle (%56.2), ortalanca yaşı 5 yıl bulmuşlardır (24). Çalışmamızda ise hafif erkek üstünlüğü (%59.1) görülürken, ortalanca yaş 4.1 yıl idi. Çocuk hastalardaki eozinofilinin etiyolojileri yeterince tanımlanmamış olup, büyük ölçüde yetişkin literatürüne dayanmaktadır

(15,16). Ness ve arkadaşları, çocuklarda periferik eozinofilinin en sık nedeninin alerjik hastalıklar (%46) olduğunu, bunu nedeni bilinmeyen eozinofili (%26), enfeksiyonlar, eozinofilik bozukluklar, immün yetmezlik, malignite ve otoimmün hastalıkların izlediğini bildirmişlerdir (23). Ayrıca alerjinin, diğer nedenlere göre daha düşük ortalama mutlak eozinofil sayısı ile ilişkili olduğunu ve eozinofili şiddeti arttıkça vaka sayısının azaldığını belirtmişlerdir. Eozinofili düzeyi arttıkça enfeksiyon, eozinofilik bozukluklar ve malignite sıklığının da arttığını saptamışlardır. Çelik ve arkadaşları, çocuk hastalardaki çalışmalarında hipereozinofilinin en sık nedeninin alerjik hastalıklar (%17,8) olduğunu vurgularken, immün yetmezlik, paraziter hastalık, tümör, lösemi, hipereozinofilik sendrom, adrenal yetmezlik ve yanığı da sebepleri arasında belirtmişlerdir (24). Bunların dışında hastalarının %23.3'ünde şiddetli eozinofilinin nedenini bulamamışlardır. Çalışmamızda ise eozinofili görülen çocuk hastalarımızda en sık alerjik hastalık (%84.6) tespit edildi, %1.7'sinde paraziter hastalıklar mevcuttu. Hastalarımızın %14.2'sinde ise en az bir immüno globülin düzeyinde düşüklük olduğu saptandı. Araştırmalara göre çocuk hastalarda eozinofili nedeninin eksik kaldığı ortaya çıkmaktadır.

Çalışma grubumuzda eozinofilinin en sık nedeni alerjik hastalık olup, bunlar sırasıyla alerjik rinit, atopik dermatit, astım ve besin alerjisi idi. Ness ve arkadaşları, 771 çocuk hastada yaptıkları çalışmada eozinofilinin en sık alerjik rinitte görüldüğünü, onu astım ve ardından atopik dermatitin takip ettiğini bildirmişlerdir (23). Yalnızca alerjik riniti olan hastaların çoğunda, hafif eozinofili olduğunu tespit etmişlerdir. Birkaç çocukta ilaca bağlı eozinofili belirlenmiş, eozinofiliyle ilişkili en yaygın ilacın takrolimus olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca ilaca bağlı eozinofilisi olan çocuklarda orta ve şiddetli eozinofili tespit etmişlerdir. Çelik ve arkadaşları, 270

çocuk hastada hipereozinofilinin en sık nedeninin alerjik hastalıklar olduğunu, bunların sırayla astım, atopik dermatit, besin alerjisi, polen duyarlılığı, eozinofilik özofajit, ev tozu akarı duyarlılığı, kontakt dermatit, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu (DRESS), likenoid ilaç döküntüsü, Steven Johnson Sendromunun olduğunu belirtmişlerdir (24). Yapılan bu çalışmalarda eozinofilinin primer nedeninin alerjik hastalıklar olduğu tespit edilmiştir. Ancak alerjik hastalık türlerinin görülme sıklığında farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bu farklılıklar grupların kendi özelliklerine, veri toplama yöntemlerine, coğrafi konumlara ve hekimlerin tıbbi tablolara farklı yorum getirmelerine bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda ailede alerjik hastalıkların görülme oranının %48.8 olması, genetik faktörlerin de etkin olabileceğini göstermektedir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar, çocuklarda eozinofili için yaygın bir etiyolojidir, dünyada eozinofilinin en yaygın sebebinin parazitik enfeksiyonlar olduğu belirtilmiştir (24). Eozinofilinin en sık nedeni olan parazitler hastalıkların ekinokok, strongyloides, schistosoma, filariasis, trişinella, toksokara ve fasciola olduğu bildirilmektedir (25). Ness ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, eozinofili olan çocukların yalnızca %45'ini parazitler açısından test etmişlerdir (23). Bir bakteriyel enfeksiyon (*Bartonella henselae*) dışında, eozinofilinin tüm enfeksiyöz nedenlerinin parazitler olduğunu bulmuşlardır. Helmintik hastalıkların (n = 48), yalnızca protozoal hastalıklardan (n = 18) daha yaygın olduğunu görmüşlerdir. Dört hastada (%6) hem protozoal hem de helmintik enfeksiyonlar belirlemişlerdir. Ayrıca parazitik enfeksiyonu olan hastaların diğer nedenlere sahip hastalarla karşılaştırıldığında daha ağır eozinofiliye sahip olduklarını saptamışlar ve sıklıkla orta veya şiddetli eozinofili tespit etmişlerdir. Helmintik enfeksiyonu olan hastalarda, yalnızca protozoa tanımlananlara göre daha yüksek mutlak eozinofil sayısı olduğunu görmüşlerdir. Helmintik parazitler açısından toksokara ve strongyloides için test yapmışlar, 31 toksokara pozitif hasta ve 15 strongyloides pozitif hasta bulmuşlardır. Bu hastaların beşinde aynı zaman hem toksokara hem de strongyloides serolojilerini pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki pratisyen hekimler, bağımsız dışkı örneklerinin tespit olasılığını artırdığını göstermişler, sonuç olarak en az 3 dışkı örneğinin uygun duyarlılığı sağladığı bildirilmiştir (23,26,27). Çelik ve arkadaşları, hipereozinofili hastalarının dokuzunda *Echinococcus granulosus*, ikisinde *Entamoeba histolytica*, birinde toksokara, birinde *Fasciola hepatica* ve birinde *Enterobius vermicularis* bulmuşlardır (24). Çalışmamızda ise üç hastada parazitler hastalık mevcuttu, birinde *Enterobius vermicularis*, birinde kist hidatik, birinde de skabiyes tespit edildi. Kist hidatik,

ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde endemiktir (28). Eozinofili görülen hastalarda parazitler hastalık sıklığının ve buna neden olan parazit tipinin çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişebileceğini düşünüyoruz.

Primer immün yetmezlikler, bağışıklık sisteminin doğuştan gelen kusurlarından kaynaklanmaktadır. İmmün disregülasyon sonucu otoimmünite, malignite ve atopik hastalıklar da primer immün yetmezliğe eşlik edebilmektedir. Primer immün yetmezlikler çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Antikor eksikliklerine bağlı gelişen immün yetmezlikler, tüm primer immün yetmezliklerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (29). Antikor eksiklikleri arasında yer alan selektif IgA eksikliği en yaygın primer immün yetmezliktir ve yaklaşık olarak toplumlarda 1/600–800 oranında görülmektedir (30). Hiperimmünglobulin M sendromu, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi, selektif IgM eksikliği, IgG subgruplarının eksikliği de diğer antikor eksiklikleri arasında yer almaktadır (30). Eozinofili saptanan 176 hastamızın 25'inde IgA, IgM ve IgG düzeylerinin en az birinde düşüklük olduğunu gördük. Bunların içerisinde en fazla IgA değerinde düşüklük saptadık. Toplam hasta sayısı ile kıyasladığımızda hastalarımızın %14.2'sinde hipogamaglobülinemi tespit etmiş oluyoruz. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, antikor eksikliğine bağlı primer immün yetmezlik oranı %71.8 olarak belirlenmiştir (31). Ülkemiz dışında İsviçre'de, antikor eksikliklerine bağlı primer immün yetmezlik oranı %62.4 olarak bildirilmiştir (32). Yüksek eozinofil seviyeleri, ağır kombine, kombine, humoral, fagositik ve doğal immün sistem yetmezlikleri dahil olmak üzere birçok primer immün yetmezlikte bildirilmiştir. Eozinofili görülen tipik primer immün yetmezlikler arasında Wiskott Aldrich sendromu, hiper IgE sendromları, Omenn sendromu, IPEX sendromu (immün disregülasyon, X'e bağlı kalıtım, enteropati, poliendokrinopati), ZAP70 eksikliği ve Netherton sendromu yer almaktadır. Bu monogenik hastalıkların birçoğu, eozinofil farklılaşması, olgunlaşması ve hayatta kalması için gerekli bir düzenleyici olan interlökin 5 gibi Th2 sitokinlerinin artan üretimi ile karakterize edilmektedir (33).

Doku ve kan eozinofilisi sıklıkla alerjik hastalıkların ayırıcı tanısında kriter olarak kullanılmaktadır (34,35). Bu nedenle, eozinofilik katyonik protein, eozinofil türevli nörotoksin ve eozinofil peroksidaz olmak üzere eozinofil araçlarının dolaşımdaki seviyeleri ve eozinofili ile ilişkili serum belirteçleri, alerjik hastaların kanında hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olmaktadır (5,36,37).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmamızın çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine gelen vakalar üzerinde gerçekleştirilmiş

olması, alerjik hastalıkların beklenenden daha sık saptanmasına neden olabilir. Bu durum sonuçların genelleştirilmesini kısıtlayabilir. İkinci olarak, çalışmanın retrospektif olarak yapılması eksik verilerin bulunmasına ve bazı bilgilerin doğru şekilde kayıt altına alınmamış olmasına neden olabilir.

Eozinofillerin biyolojisi ve bunların patofizyolojik durumlarda homeostatik ve inflamatuvar süreçlere katkıları hakkında daha fazla bilgi, eozinofil ile ilişkili bozuklukları olan hastalar için yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için bir gereklilik olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, özellikle çocuk hastalarda eozinofilinin nedenini ve hastalık sürecindeki olası rolünü daha net bir şekilde tanımlamak için daha ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir.

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

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: TM, DA.

Analiz/Yorum: TM DA Veri Sağlama: TM, DA.

Yazım: TM DA Gözden Geçirme ve Düzeltme: TM, DA Onaylama: TM, DA.

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

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2021.11.03, Tarih: 11.11.2021).

KAYNAKLAR

1. Kovalszki A, Sheikh J, Weller PF. Eosinophils and Eosinophilia. In: Rich RR, ed. *Clinical Immunology Principles and Practice*. 4th ed. London. Elsevier Saunders, 2013:298-309.
2. Johansson MW. Activation states of blood eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(4):482-498.
3. Johansson MW. Eosinophil activation status in separate compartments and association with asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:75.
4. Soman KV, Stafford SJ, Pazdrak K, et al. Activation of human peripheral blood eosinophils by cytokines in a comparative time-course proteomic/phosphoproteomic study. *J Proteome Res*. 2017;16(8):2663-2679.
5. Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: Markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S292-302.
6. Pazdrak K, Young TW, Straub C, Stafford S, Kurosky A. Priming of eosinophils by GM-CSF is mediated by protein kinase CbetaII-phosphorylated L-plastin. *J Immunol*. 2011;186(11):6485-6496.
7. Radonjic-Hosli S, Simon HU. Eosinophils. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:193-204.
8. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from physiology to disease: A comprehensive review. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9095275.
9. Farhan RK, Vickers MA, Ghaemmaghami AM, Hall AM, Barker RN, Walsh GM. Effective antigen presentation to helper T cells by human eosinophils. *Immunology*. 2016;149(4):413-422.
10. Kong H, DePaoli AM, Breder CD, Yasuda K, Bell GI, Reisine T. Differential expression of messenger RNAs for somatostatin receptor subtypes SSTR1, SSTR2 and SSTR3 in adult rat brain: Analysis by RNA blotting and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience*. 1994;59(1):175-184.
11. Kuang FL. Approach to patients with eosinophilia. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):1-14.
12. Weller PF, Klion AD. Approach to the patient with unexplained eosinophilia. Erişim tarihi: 31 Ocak 2024: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia>.
13. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of eosinophilic end-organ manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(3):403-411.
14. Weller PF, Klion AD. Eosinophil biology and causes of eosinophilia. Erişim tarihi: 31 Ocak 2024: <https://www.uptodate.com/contents/eosinophil-biology-and-causes-of-eosinophilia>.
15. Costagliola G, Marco SD, Comberati P, et al. Practical Approach to children presenting with eosinophilia and hypereosinophilia. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):81-88.
16. Schwartz JT, Fulkerson PC. An Approach to the evaluation of persistent hypereosinophilia in pediatric patients. *Front Immunol*. 2018;9:1944.
17. Bayram RO, Ozdemir H, Emsen A, Turk Dagi H, Artac H. Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci*. 2019;49(2):497-505.
18. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood eosinophils as biomarkers to drive treatment choices in asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018;19(16):1882-1896.
19. Lombardi C, Berti A, Cottini M. The emerging roles of eosinophils: Implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory conditions. *Curr Res Immunol*. 2022;3:42-53.
20. Khoury P, Makiya M, Klion AD. Clinical and biological markers in Hypereosinophilic Syndromes. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:240.
21. Brussels G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21-31.
22. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):531-536.
23. Ness TE, Erickson TA, Diaz V, et al. Pediatric Eosinophilia: A review and multiyear investigation into etiologies. *J Pediatr*. 2023;253:232-237 e231.
24. Çelik İK, Büyüktiryaki B, Açıkgöz FG, et al. Evaluation of etiological factors causing hypereosinophilia in children. *Turkish J Pediatr Dis*. 2021;15:373-378.
25. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1592-1600.
26. Nazer H, Greer W, Donnelly K, et al. The need for three stool specimens in routine laboratory examinations for intestinal parasites. *Br J Clin Pract*. 1993;47(2):76-78.
27. Marti H, Koella JC. Multiple stool examinations for ova and parasites and rate of false-negative results. *J Clin Microbiol*. 1993;31(11):3044-3045.
28. Munzer D. New perspectives in the diagnosis of Echinococcus disease. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13(4):415-423.
29. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-1205 e1181-1178.
30. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):3-12.
31. Kılıç M, Taşkın E, Selmanoğlu A. The retrospective evaluation of children with primary immunodeficiency disease *Firat Medical J*. 2015;20:37-42.

32. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Gruber M, et al. The Swiss National Registry for primary immunodeficiencies: Report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(1):45-50.
33. Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(3):523-544.
34. Ring J. History of allergy: Clinical descriptions, pathophysiology, and treatment. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:3-19.
35. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE. Mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
36. Bochner BS. Siglec-8 on human eosinophils and mast cells, and Siglec-F on murine eosinophils, are functionally related inhibitory receptors. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(3):317-324.
37. Na HJ, Hamilton RG, Klion AD, Bochner BS. Biomarkers of eosinophil involvement in allergic and eosinophilic diseases: Review of phenotypic and serum markers including a novel assay to quantify levels of soluble Siglec-8. *J Immunol Methods.* 2012;383(1-2):39-46.

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU TESPİTİNDE SADECE MAVİ BOYA KULLANIMI İLE MAVİ BOYA VE RADYOKOLLOİD BİRLİKTE KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

*Comparison of the Use of Blue Dye Only and the Use of Blue Dye and Raiocolloid Together
in Sentinel Lymph Node Detection in Early Stage Breast Cancer*

Nurettin ŞAHİN¹ Selin KAPAN² İlhan GÖK³ Süleyman BÜYÜKAŞIK²
Halil ALIŞ²

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

² İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi VM Florya Medical Park Hastanesi, Genel Cerrahi ABD, İSTANBUL, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölümü, Genel Cerrahi ABD, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: 1990'lı yılların ortalarında sentinel lenf nodu biyopsisi, meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmış ve günümüzde klinik olarak aksillası negatif meme kanserli hastalarda aksiller evreleme için tercih edilen bir prosedür haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu tespitinde sadece mavi boya yöntemi veya sadece radyokolloid madde yöntemi ve her ikisinin birlikte kullanıldığı kombine yöntem uygulanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: 01/07/2013-01/07/2014 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle opere edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak aksillası pozitif olan, lokal ileri ve ileri evre meme kanseri olan, neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan toplam 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar sentinel lenf nodu biyopsisi mavi boya yöntemi ile yapılanlar ve kombine yöntemle (mavi boya+radyokolloid) yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mavi boya grubunda 41 hasta, kombine grupta 27 hasta mevcuttu. Çıkarılan sentinel lenf nodları intraoperatif frozen inceleme ile değerlendirildi ve metastaz görülen hastalara aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Bulgular: Metilen mavi grubundaki 41 hastanın 6 tanesinde sentinel lenf nodu bulunamamış ve sentinel lenf nodu %85 oranında tespit edilmiştir. On hastanın sentinel lenf nodunda metastaz görülmüş ve pozitiflik oranı %24 olarak bulunmuştur. Kombine gruptaki 27 hastanın tamamında sentinel nodu bulunmuş ve sentinel lenf nodu %100 oranında tespit edilmiştir. On hastada sentinel lenf nodunda metastaz görülmüş ve pozitiflik oranı %37 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserinde perop sentinel lenf nodu tespitinde kombine yöntemin sadece mavi boya yönteminden anlamlı olarak üstün olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu biyopsisi, mavi boya, radyokolloid, meme kanseri

ABSTRACT

Objective: In the mid-1990s, sentinel lymph node biopsy began to be used in the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients and has now become the procedure of choice for axillary staging in clinically axilla-negative breast cancer patients. In the detection of sentinel lymph node, only the blue dye method or only the radiocolloid material method and the combined method where both are used together are applied.

Material and Methods: The files of patients who were operated on for breast cancer between 01/07/2013 and 01/07/2014 were examined retrospectively. Patients who underwent sentinel lymph node biopsy due to clinically axilla-negative early stage breast cancer were included in the study. Patients with clinically positive axilla, locally advanced and advanced stage breast cancer, and patients receiving neoadjuvant treatment were not included in the study. A total of 68 patients who underwent sentinel lymph node biopsy due to clinically axilla-negative early stage breast cancer were included in the study. The patients were divided into two groups: those whose sentinel lymph node biopsy was performed using the blue dye method and those whose combined method (blue dye + radiocolloid) was performed. There were 41 patients in the blue dye group and 27 patients in the combined group. The removed sentinel lymph node was evaluated by intraoperative frozen examination, and axillary lymph node dissection was performed in patients with metastases.

Results: Sentinel lymph nodes were not found in 6 of 41 patients in the methylene blue group, and sentinel lymph nodes were detected at a rate of 85%. Metastasis was observed in the sentinel lymph nodes of ten patients and the positivity rate was found to be 24%. Sentinel nodes were found in all 27 patients in the combined group, and sentinel lymph nodes were detected in 100%. Sentinel lymph node metastasis was observed in ten patients and the positivity rate was found to be 37%.

Conclusion: In this study, it was determined that the combined method was significantly superior to the blue dye method alone in preoperative sentinel lymph node detection in clinically axilla-negative early stage breast cancer.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy, blue dye, radiocolloid, breast cancer



Yazışma Adresi / Correspondence:

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905444156661

Geliş Tarihi / Received: 06.05.2024

Dr. Nurettin ŞAHİN

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

Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2024

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin %23'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur (1). Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir, ancak 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin ana nedenidir. ABD'de 2010 yılı içerisinde 207090 kadında meme kanseri tahmin edilmektedir (2).

Zaman içerisinde Halsted'in radikal mastektomisinden Patey, Madden ve Auchincloss'un modifiye radikal mastektomisine ve son yıllarda da meme koruyucu ameliyatlara yönelme vardır (3-9).

Aksiller lenf nodlarının durumu meme kanseri ile ilgili en önemli prognostik faktördür ve uygulanacak ileri tedavi yönteminin belirlenmesinde yol gösterici rol oynar (10). İlk olarak penil karsinom ve melanom tedavisinde uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) meme kanserinde de uygulanmaya başlanmasıyla birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılmaması gündeme gelmiştir (11-14).

Teorik olarak meme lenfatiklerinin ilk drene olduğu lenf nodülünde (sentinel nod) metastaz yoksa diğer lenf nodlarında da yoktur ihtimali doğar ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir (10). SLNB yüksek doğruluk ve düşük negatiflik oranı ile dünyada birçok merkezde aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde standart bir yöntem olarak uygulanmaktadır. Böylece ALND'ye bağlı seroma, lenfödem, sinir hasarı, omuz hareket kısıtlılığı, kolda uyuşukluk gibi komplikasyonların önüne geçilebilmektedir (15).

SLNB günümüzde ya mavi boya (izosulfan mavisi, metilen mavisi), ya radyonüklid yöntemle ya da bu iki yöntemin birlikte uygulanması ile gerçekleştirilmektedir. İki yöntemin birlikte kullanılması ile yöntemin başarı şansı daha da artmaktadır. Ancak SLNB tekniğinin başarısında deneyimin önemli rol oynadığı unutulmamalıdır (16-19).

Çalışmamızda tek merkezde meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda sentinel lenf nodunu tespit etmede mavi boya kullanımı ile mavi boya ve radyoaktif maddenin birlikte kullanımı karşılaştırarak sentinel lenf nodu saptamadaki etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

01/07/2013 - 01/07/2014 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğinde invaziv meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klinik olarak aksillası negatif erken evre meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 68 hasta çalışmaya dahil edildi. İki ayrı SLNB yöntemi uygulanan hastalarda bu iki yöntemin SLN tespit etmedeki etkinlikleri araştırıldı. Çalışma öncesi ilgili Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar etik

kurulundan onayı alındı (Karar No: 2014/09/31 Tarih:14/07/2014).

Hastalar

Klinik olarak aksillada palpabl lenf nodu bulunan, uzak metastazı olan, lokal ileri ve ileri evre meme kanseri bulunan ve neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik olarak aksillasında palpabl lenf nodu bulunmayan, erken evre meme kanseri nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar uygulanan sentinel lenf nodu biyopsi tekniğine göre iki gruba ayrıldı. Kombine yöntem (mavi boya + radyokolloid madde) uygulanan hastalar grup I'de, mavi boya yöntemi kullanılan hastalar grup II'de toplandı.

Hastaların patolojik tanıları preoperatif dönemde tru-cut biyopsi ile konuldu. Hastaların aksilla muayenesi meme hastalıkları branşında görevli üç genel cerrahi uzmanı tarafından yapıldı, aynı zamanda ultrasonografi ile aksilla negatif oldukları teyit edildi. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), şikâyet süresi, aile hikayesi, menarş yaşı, menapoz yaşı, OKS kullanım öyküsü, doğum sayısı, toplam emzirme süresi, ilk doğum yaşı, ASA skoru, tümör tipi, tümör boyutu, tümör grade'i, tümör lokalizasyonu, tarafı, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, östrojen, progesteron ve CERB-2 reseptör durumu, çıkartılan sentinel lenf nodu sayıları, sentinel lenf nodu tespit etme yöntemleri, memeye uygulanan cerrahi yöntemler belirlenerek Microsoft® Excel 2007 Excel programı ile hazırlanan veri tabanı dosyasına kaydedildi. Ameliyat öncesi tüm hastalardan ayrıntılı ameliyat onamı ve nükleer tıp bölümünde maruz kalacakları radyasyon ile ilgili ayrıntılı onam alındı.

SLN lokalizasyonu

SLN belirlenmesinde uygulanan yöntemle göre hastalar iki gruba ayrıldı. Kombine yöntem (mavi boya + radyokolloid madde) uygulanan hastalar grup I'de, mavi boya yöntemi kullanılan hastalar grup II'de toplandı. Mavi boya olarak tüm hastalarda metilen mavisi kullanıldı. 3 cc metilen mavisi distile su ile 5 cc'ye tamamlanarak subareolar bölgeye enjeksiyon yapıldı. Bu yöntem her iki grupta da aynı şekilde uygulandı. Kombine teknik uygulanan hastalar radyokolloid madde enjeksiyonu yapılmak üzere ameliyattan 24 saat önce ya da 2 saat önce nükleer tıp bölümüne gönderildi. Hastaların genelinde tümör çevresine 4 kadrandan olacak şekilde 99mTc-nanokolloid 0.5-0.6 mci 0.5 ml enjeksiyon yapıldı. Nükleer tıp bölümü tarafından tümörün net palpe edilememesi ya da aksiler kuyruğa yakın tümör yerleşimi nedeniyle bazı hastalara subareolar enjeksiyon yapıldı.

Cerrahi Teknik

Hastaların hepsi genel anestezi altında opere edildi. Her iki grupta da mavi boya enjeksiyonunu takiben on dakika boyunca memeden aksillaya doğru masaj yapıldı.

Yapılacak operasyona göre kesi yerleri belirlendi. Grup II'de mastektomi uygulanacak hastalar için areolayı içine alan eliptik kesi, meme koruyucu cerrahi uygulanacak hastalar için de memede ayrı kesi, SLNB için aksilla kıl çizgisine paralel geçen ikinci bir kesi yapıldı. Mastektomi yapılan hastalarda mastektomi kesisinin aksiler köşesinde, meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda ise aksilla kıl çizgisine paralel yapılan keside cilt ve cilt-altı geçilerek memenin aksillaya uzanan yağlı doku içerisinde ince diseksiyonlar ile mavi boyanmış lenf nodu/nodları arandı. Mavi boyalı lenfatik kanal görüldüğünde çok iyi bir kanama denetimi eşliğinde proksimale ve distale doğru yapılan diseksiyonlar ile mavi boyalı lenf nodu/nodları araştırıldı. Saptanan tüm mavi boyalı lenf nodu/nodları çıkartıldı. Çıkartılan mavi boyalı lenf nodları, SLN olarak frozen inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Grup I'de meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda aksillada yapılacak olan ikinci kesi, gama prob ile en yüksek aktivitenin ölçüldüğü yerin cilt üzerindeki iz düşümünden yapıldı. Mastektomi yapılan hastalarda ise yine mastektomi kesisinin aksiler köşesinden aksillaya ulaşıldı. Aksilla gama probu ile taranarak aktivite tutan lenf nodu/nodları tespit edildi. Aktivite tutmuş lenf nodu/nodlarının aynı zamanda mavi boya ile boyanmış ya da boyanmamış olduklarının kaydı tutuldu. Mavi boya tutmuş lenf nodu/nodlarında da gama prob ile aktivite tutulumu arandı. Aktivite tutulumunun varlığı ve yokluğu kayıt edildi. Belirlenen sentinel lenf nodu/nodlarındaki aktivite tutulumu, gama prob ile hem aksilla içinde (*in vivo*) hem de aksilla dışında (*ex vivo*) ölçüldü. Gama prob ile aksilla tekrar tarandı ve çıkarılan SLN aktivitesinin 1/10'undan az aktivite tutulumu olduğunda başka sentinel lenf nodu olmadığı kararı verildi. Aksiller alan palpasyon ile tekrar kontrol edilerek işlem sonlandırıldı. Çıkartılan sentinel lenf nodları patoloji laboratuvarında frozen yöntemi ile incelendi. Frozen sonucunda metastaz tespit edilen hastalara aynı seansta aksiler lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

SLN'nin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Tüm hastaların SLN biyopsilerine intraoperatif olarak frozen kesit uygulandı. Çıkartılan sentinel lenf nodülleri frozen incelemede uzun eksenine paralel olacak bir kesi ile ikiye bölünerek incelendi. Lenf nodu boyutu 5 mm'den küçük olanlar bölünmeden incelendi. Her iki parça dondurularak 4-5 mikronluk, 4-6 kesit alındı. Kesitler Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyandı ve incelendi. Frozen inceleme sonucu metastatik (pozitif) veya reaktif (negatif) olarak verildi. Kesit pozitif ise aynı seansta ALND yapıldı. Frozenden arta kalan dokular %10'luk formaldehit takibinden sonra rutin işleme alındı. Frozen sonucu negatif olan lenf nodu örneklerinden 100 mikron aralıklarla kesitler yapıldı. H&E inceleme sonucu şüpheli olanlara pansitokeratin

ile immunhistokimyasal (İHK) inceleme yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min-maks, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsimirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya klinik olarak aksillada metastazı olmayan erken evre meme kanseri nedeniyle opere edilen 68 hasta dahil edildi. Grup I'de 27 hasta, grup II'de 41 hasta mevcuttu.

Grup I'de hasta yaşı ortalama 53.6 ± 11.2 olarak, grup II'de ortalama 59.3 ± 12.1 olarak tespit edilmiştir. Grup I'de VKİ değeri ortalama 27.3 ± 5.4 olarak, grup II'de 28.4 ± 4.5 olarak bulunmuştur. Grup I ve grup II'de hastaların yaşı, ağırlığı, boyu, VKİ değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de şikâyet süresi ortalama 4.1 ± 4.0 ay iken, grup II'de 3.6 ± 2.7 aydır. Grup I ve grup II'de şikâyet süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de 5 hastada (%18.5) ailede meme kanseri öyküsü varken grup II'de 6 hastada (%14.6) ailede meme kanseri öyküsü mevcuttu. Grup I ve grup II de aile öyküsü oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'deki hastaların %66.7'sinde grup II'deki hastaların %70.7'sinde doğum yapma öyküsü mevcuttu. Ortalama doğum sayıları grup I'de 3.1 ± 1.5 iken grup II'de 3.5 ± 1.8 idi. Grup I ve grup II'de doğum oranı, doğum sayısı ve ilk doğum yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de ortalama emzirme süresi 47.1 ± 43 ay, grup II'de ortalama emzirme süresi 53.6 ± 33.3 aydır. Grup I ve grup II de emzirme oranı ve emzirme süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Grup I'deki hastaların menarş yaşı 13.5 ± 1.0 iken grup II'de 13.3 ± 1.3 idi. Grup I'de 10 hasta (%37) premenapozal, 17 hasta (%63) postmenapozal dönemdeydi. Grup II'de ise 11 hasta (%26.8) premenapozal, 30 hasta (%73.2) postmenapozal dönemde idi. Grup I ve grup II'de menapoz oranı ve menapoz yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de hormon kullanım oranı %11.1, grup II'de %17.1 bulunmuştur. Grup I ve grup II'de hormon kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de ASA I, II, III oranları sırasıyla %14.8, %77.8, %7.4 iken grup II'de %17.1, %73.2, %9.8 idi. Grup I ve grup II de ASA dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Grup I'de 13 hastanın (%48.1) tümörü sağ memede, 14 hastanın (%51.9) tümörü sol memede idi. Grup II'de ise 13 hastanın (%31.7) tümörü sağ memede, 28 hastanın

(%68.3) tümörü sol memedeydi. Grup I ve grup II'de taraf dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Ortalama tümör boyutu grup I'de 2.3 ± 0.9 mm, grup II'de 2.3 ± 0.9 mm idi. Grup I'de tümör grade dağılımları sırasıyla grade I, II, III için %7.4, %55.6, %14.8 iken grup II'de %17.1, %51.2, %7.3 idi. Grup I ve grup II'de tümör boyutu ve grade dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de lenfovasküler

invazyon varlığı 8 hastada (%29.6) görüldü, grup II'de lenfovasküler invazyon varlığı 14 hastada (%34.1) görüldü. Grup I'de perinöral invazyon varlığı 4 hastada (%14.8) görüldü, grup II'de perinöral invazyon varlığı 7 hastada (%17.1) görüldü. Grup I ve grup II'de lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 1: Her iki gruptaki hastaların özelliklerine göre istatistiksel sonuçlar (yaş, VKİ, şikâyet süresi, aile öyküsü, doğum ve emzirme öyküsü)

	Grup I						Grup II						p
	Ort.±s.s./n-%		Med (Min-Maks)				Ort.±s.s./n-%		Med (Min-Maks)				
Yaş	53.6	± 11.2	54	36	-	77	59.3	± 12.1	57	38	-	86	0.089
Ağırlık (kg)	71.4	± 15.1	67	49	-	100	75.0	± 11.8	75	54	-	120	0.216
Boy (cm)	160.3	± 6.4	160	150	-	180	161.7	± 4.9	160	150	-	174	0.170
VKİ	27.3	± 5.4	26	18	-	39	28.4	± 4.5	29	18	-	44	0.242
Şikâyet Süresi (ay)	4.1	± 4.0	3	1	-	15	3.6	± 2.7	3	1	-	12	0.844
Aile Öyküsü	Yok	22	81.5%				35	85.4%				0.670	
	Var	5	18.5%				6	14.6%					
Doğum	Yok	9	33.3%				12	29.3%				0.723	
	Var	18	66.7%				29	70.7%					
Doğum Sayısı	3.1	± 1.5	3	1	-	7	3.5	± 1.8	3	2	-	9	0.564
İlk Doğum Yaşı	22.9	± 5.0	22	17	-	33	21.7	± 5.9	20	16	-	48	0.352
Emzirme	Yok	10	37.0%				13	31.7%				0.629	
	Var	17	63.0%				28	68.3%					
Emzirme Süresi (Ay)	47.1	± 43.0	36	7	-	150	53.6	± 33.3	48	3	-	120	0.323

VKİ: Vücut kitle indeksi, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Östrojen reseptör pozitifliği grup I'de %85.2 iken grup II'de %70.7 idi. Progesteron reseptör pozitifliği grup I'de %77.8 iken grup II'de %63.4 idi. CERB-2 reseptör pozitifliği grup I'de %55.6 iken grup II'de %26.8 idi. Grup I ve grup II'de östrojen pozitiflik oranı ve progesteron pozitiflik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Grup I'de CERB-2 pozitiflik oranı grup II'den anlamlı olarak daha yüksekti.

Grup I'deki hastaların 22'sinde (%81.5) invaziv duktal karsinom, 2'sinde (%7.4) invaziv lobuler karsinom, 1 tanesinde (%3.7) mikst tümör, 1 tanesinde (%3.7) metaplastik karsinom, 1 tanesinde (%3.7) müsinöz karsinom mevcuttu. Grup II'deki hastaların 28'inde (%68.3) invaziv duktal karsinom, 6'sında (%14.6) invaziv lobuler karsinom, 4 tanesinde (%9.8) mikst tümör, 3 tanesinde (%7.3) müsinöz karsinom mevcuttu. Tümör yerleşim yeri grup I'de 2 hastada (%7.4) alt dış kadranda, 2 hastada (%7.4) alt iç kadranda, 2 hastada (%7.4) subareolar bölgede, 2 hastada (%7.4) üst iç kadranda ve 19 hastada (%70.4) üst dış kadrandıydı. Grup II'de ise 4 (%9.8) hastada alt dış kadranda, 6 hastada (%7.3) alt iç kadranda, 6 hastada (%14.6) subareolar bölgede, 2 hastada (%4.9) üst iç kadranda, ve

26 hastada (%63.4) üst dış kadrandıydı.

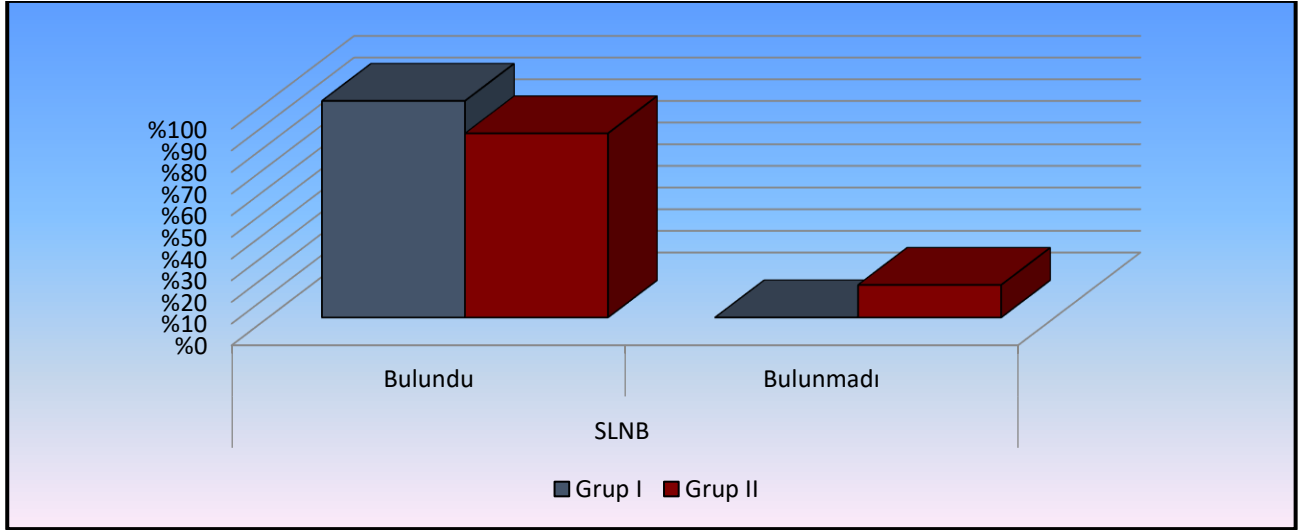
Grup I'deki hastaların T evrelerine göre oranları T1 için %33.3 iken T2 için %59.3 idi. Grup II'deki hastaların T evrelerine göre oranları T1 için %36.6 iken T2 için %56.1 idi.

Grup I'de 6 hastaya (%22.2), grup II'de ise 4 hastaya (%9.8) daha önce eksizyonel biyopsi yapılmıştı. Grup I'deki 5 hastaya (%18.5) mastektomi, 21 hastaya (%77.8) MKC yapıldı. Grup II'de ise 19 hastaya (%46.3) mastektomi, 21 hastaya (%51.2) MKC yapıldı. Her iki grupta birer hastaya memeye müdahale yapılmadan sadece SLNB yapıldı.

Grup I'de 27 hastaya kombine yöntemle SLNB yapıldı. Tüm hastalarda (%100) SLN başarıyla tespit edildi. Grup II'de ise 41 hastaya SLNB yapıldı ve 6 hastada (%14.6) SLN bulunamadı ve SLN tespit etme oranı %85.4 olarak bulundu (Şekil 1). Toplamda SLN tespit etme oranı %91.1 olarak bulundu. SLN tespit etmede grup I'de uygulanan kombine yöntem, grup II'de uygulanan metilen mavisi yöntemine göre istatistiksel olarak ($p=0.037$) daha başarılı bulunmuştur. SLN tespit edilemeyen 6 hastaya ALND yapıldı. Bu 6 hastanın 4 tanesinde diseke edilen aksiller lenf nodlarında metastaz

saptanmadı. Grup I'de frozen sonucunda metastaz tespit edilemeyen hastaların tamamında parafin incelemede de metastaz tespit edilmemiş olup frozen inceleme için yanlış negatiflik oranı %0 olarak bulunmuştur. Grup II'de ise frozen inceleme sonucunda metastaz tespit

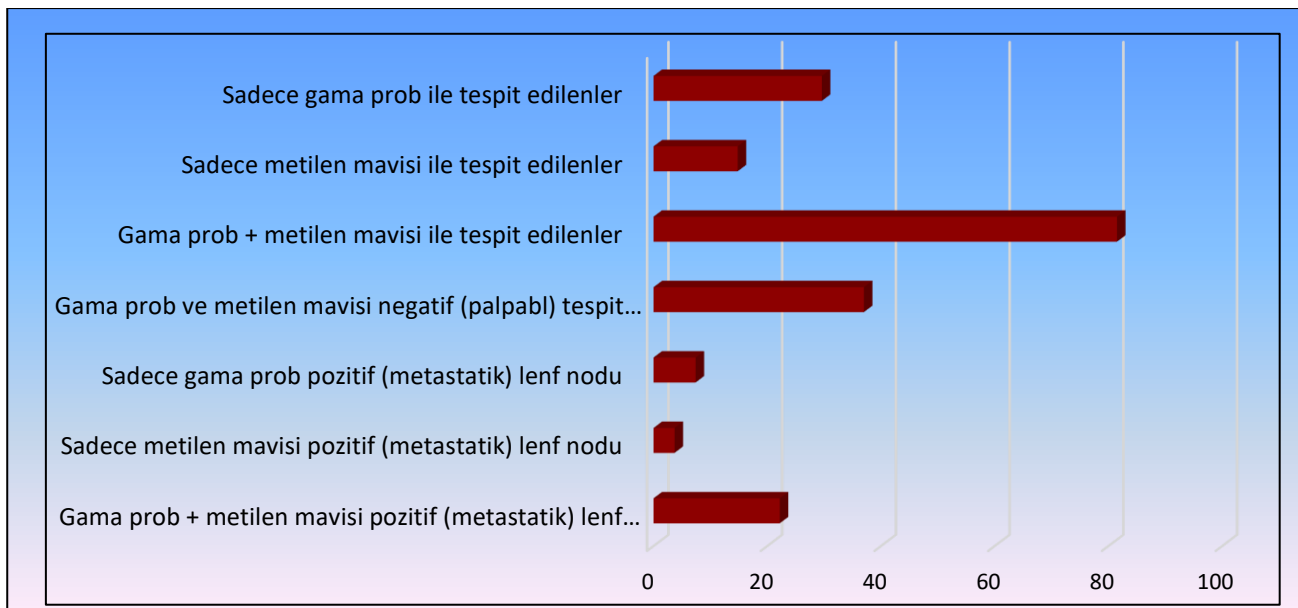
edilmeyen hastalardan 1 tanesinde parafin incelemede metastaz (mikrometastaz) tespit edilmiş olup frozen inceleme için yanlış negatiflik oranı %2.4 olarak bulunmuştur.



Şekil 1: Gruplara göre sentinel lenf nodu tespit etme oranları

Grup I'de 27 hastaya kombine yöntemle SLNB yapıldı. 19 hastaya (%70.4) operasyondan önceki gün, 8 hastaya da operasyon sabahı (%29.6) radyokolloid işaretleme yapıldı. Grup I'deki tüm hastalarda kombine yöntem uygulanarak SLN tespit edilmiş ve tespit edilme oranı %100 olarak bulunmuştur. 27 hastada toplam çıkartılan lenf nodu sayısı 66 idi. Ortalama 2.4 adet SLN çıkartıldı. 8 hastada (%29.6) toplam 10 lenf nodu metilen mavisi ile boyanmayıp sadece gama prob ile sıcak olarak tespit edildi. 4 hastada (%14.8) toplam 4 lenf nodu gama prob ile soğuk iken sadece metilen mavisi ile tespit edildi. 22

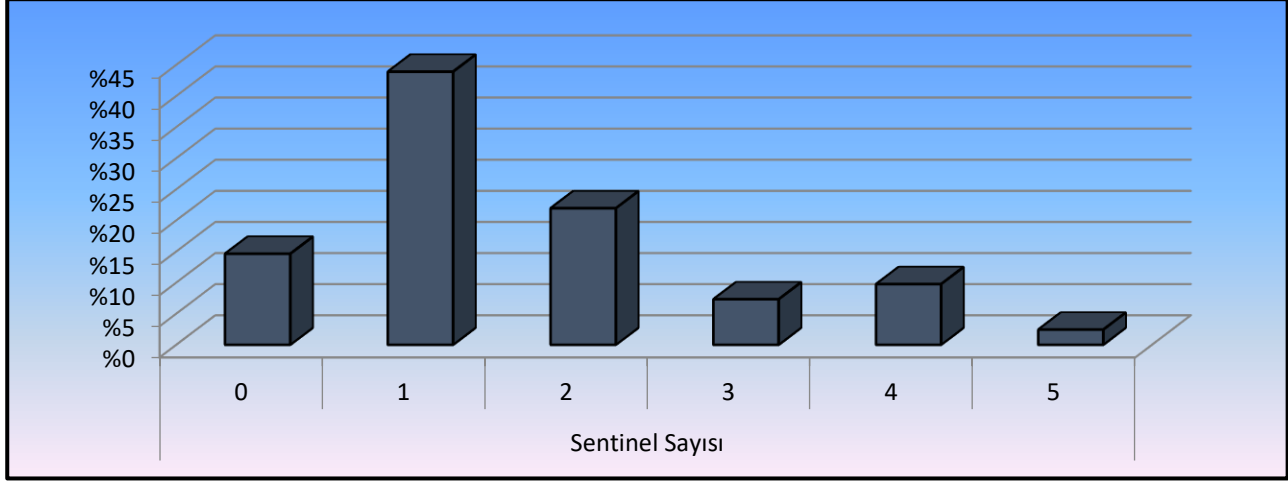
hastada (%81.5) toplam 40 lenf nodu hem metilen mavisi ile boyandı hem de gama prob ile sıcak aktivite alındı. Ayrıca 10 hastada (%37) metilen mavisi ile boyanmayan ve gama prob ile sıcak aktivite alınamayan toplam 12 palpabl lenf nodu da eksize edildi. 10 hastada toplam 14 lenf nodunda metastaz tespit edildi. Bu hastalardan bir tanesinde gama prob ile soğuk, metilen mavisi ile boyanmayan (palpabl) lenf nodunda metastaz tespit edildi. Bu hastalara ALND yapıldı. Grup I'de SLN pozitiflik oranı %37 olarak bulunmuştur (Şekil 2).



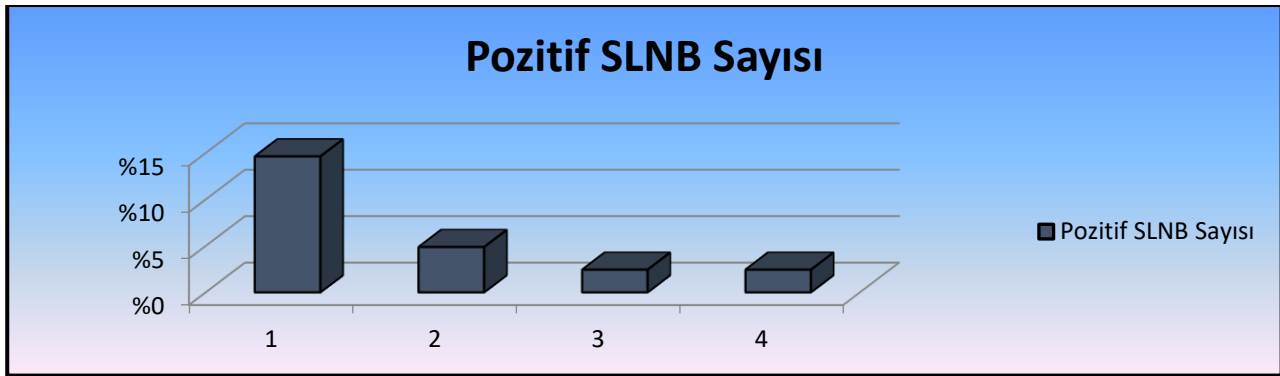
Şekil 2: Grup I'de sentinel lenf nodu tespit ve pozitiflik oranları dağılımı

Grup II'de 41 hastaya sadece mavi boya yöntemiyle SLNB yapıldı. 6 hastada SLN tespit edilemedi ve SLN tespit etme oranı %85.3 bulunmuştur. 41 hastada toplam çıkartılan lenf nodu sayısı 66 idi. Ortalama 1.6 adet SLN çıkartıldı. 10 hastada (%24.4) toplam 17 adet lenf nodunda metastaz tespit edildi ve bu hastalara ALND

yapıldı. Grup II'de SLN pozitiflik oranı %24.4 olarak bulunmuştur. Bir hastada perop frozonda metastaz görülmemesine rağmen parafin incelemede metastaz görülmüş ve yanlış negatiflik oranı %2.4 bulunmuştur (Şekil 3-4).



Şekil 3: Grup II'de sentinel lenf nodu tespit oranları dağılımı



Şekil 4: Grup II'de sentinel lenf nodu pozitiflik oranları dağılımı

Grup I'de çıkartılan SLN'de metastaz tespit edilen 10 hasta ve cerrah tarafından ALND önerilen bir hasta olmak üzere 11 hastaya (%40.7) ALND yapıldı. Bu hastalarda aksilladan diseke edilen ortalama 16.2 lenf nodundan ortalama 3.7'sinde metastaz tespit edildi. Grup II'de metastaz tespit edilen 10 hasta ve SLN bulunamayan 6 hasta olmak üzere 16 hastaya (%39) ALND yapıldı. Bu hastalarda aksilladan diseke edilen ortalama 17.4 lenf nodundan ortalama 4.8'inde metastaz tespit edildi.

TARTIŞMA

Meme kanserinde uygulanacak tedavi protokolünün seçiminde ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Bundan dolayı aksilla diseksiyonu, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve uygulanacak adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Histolojik

incelemede aksiller lenf nodlarında saptanan metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür (10,16,20,21).

Günümüzde meme cerrahisinde ALND aksiller evreleme, lokal kontrolün sağlanması ve genel sağ kalımın artırılması amacıyla yapılmaktadır (22). Ancak aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılan çalışmalarla kanıtlanmış seroma, lenfödem, sinir yaralanması, omuz hareketi kısıtlılığı, kronik ağrı gibi komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla aksillaya yönelik sınırlı cerrahi kavramı cerrahlar arasında hızla kabul görmüştür (15).

Sentinel lenf nodu biyopsisi aksillanın yüksek kesinlikle değerlendirilmesi için, ALND'nin neden olduğu morbiditeden büyük ölçüde kaçınılmasını sağlayabilecek bir yöntemdir (23). Günümüzde artık birçok merkezde aksillada palpabl lenf nodu bulunmayan, tümör boyutu 5 cm veya altında olan

hastalara komplet aksilla diseksiyonu yerine sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmaktadır (16,24).

SLNB ile aksillayı doğru olarak evrelendirmek mümkün olmaktadır. ALND'nun yalancı negatiflik oranı %2-3, SLNB'nin yalancı negatiflik oranı %2-5 arasındadır (25). Aksiller evrelemede SLNB'ye ek incelemeler de araştırılmıştır. Khout ve arkadaşların preoperatif aksilla değerlendirmesini amaçladıkları 228 vakalık çalışmalarında tüm hastalara aksiler USG yapmış ve sonuçları U1'den (normal) U5'e (malign) sınıflamışlar. U3, U4 ve U5 grubundaki hastalara ince iğne aspirasyonu yapılmış, U4 ve U5 hastalarına İİA sonucu ne olursa olsun ALND yapılmış. U1 ve U2 hastalarına SLNB yapılmış sonucunda metastaz tespit edilenlere ALND yapılmış. U3 hastalarına İİAB yapılmış ve sonuçları C1'den (tanı için yetersiz) C5'e (malign) sınıflandırılmış. C1-2-3 gruplarına SLNB yapılmış ve sonucunda metastaz tespit edilenlere ALND yapılmış. C4-5 grubuna direkt ALND yapılmış. 228 vakanın 49'unda metastaz tespit edilmiş, bu 49 hastanın 30'u (%61.2) aksiler USG ile U3, U4, U5 olarak tespit edilmiş. Üç yöntem birlikteliğinde (SLNB, aksiller USG ve İİAB) tüm hastalarda doğruluk oranı %91.6 bulunmuştur (26). Gilani ve arkadaşlarının meme kanserli ve aksiler lenf noduna ince iğne biyopsisi yapılan 46 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında 22 hastada (%47.8) doğru pozitiflik, 7 hastada (% 15.2) doğru negatiflik, 2 hastada (% 4.3) yanlış negatiflik ve 5 hastada (%11) yanlış pozitiflik tespit edilmiş. 10 hasta (%21.7) nondiagnostik olarak değerlendirilmiş. Yanlış pozitif 5 hastanın neoadjuvan kemoterapi sonrası gerilediği, yanlış negatif 2 hastada (%4.3) ise mikrometastaz görüldüğü belirtilmiş. Sensivite %91.7, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100 bulunmuş. Çalışmada aksiller lenf noduna ince iğne biyopsisi yapılması minimal invaziv, güvenilir, uygun maliyetli ve %93.5 tanı doğruluğu olan bir prosedür olarak tanımlanmıştır (27).

Neoadjuvan tedavi gören hastalarda SLNB'nin uygulanabileceği belirtilmektedir. Boughey ve arkadaşları tarafından yapılan ACOSOG Z1071 çalışmasında, klinik olarak N1 olup neoadjuvan tedavi gören 649 hastaya SLNB kombine teknikle yapılmış ve sonrasında ALND yapılmış. 46 hastada (%7.1) SLN tespit edilememiş, 78 hastada (%12) sadece bir SLN çıkarılmış. Kalan 525 hastada 2 ya da daha fazla SLN eksize edilmiş ve bunların 215'inde aksilla piyesinde hiç tümör tespit edilmemiş ve komple nodal gerileme %41 bulunmuş. 39 hastada SLN'de metastaz tespit edilmemiş ancak ALND spesimeninde metastaz görülmüş olup yanlış negatiflik oranı %12.6 bulunmuştur (28). Sezer ve arkadaşları lokal ileri meme kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi gören hastalara SLNB yaptıkları çalışmaları sonucunda uygun hasta grubunda meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi

yapılabileceğini belirtmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda neoadjuvan tedavi gören hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ancak neoadjuvan tedavinin SLNB için bir engel olmadığını düşünüyoruz. SLNB'de intratümöral, peritümöral ve intradermal olmak üzere üç farklı enjeksiyon yeri tarif edilmiştir. Lin ve arkadaşlarının intradermal radyokolloid enjeksiyonu ile peritümöral radyokolloid enjeksiyonu ve peritümöral mavi boya enjeksiyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında intradermal radyokolloid enjeksiyonu yöntemi ile SLN tespit etme oranı %97, peritümöral radyokolloid enjeksiyonu yöntemi ile SLN tespit etme oranı %78, peritümöral mavi boya enjeksiyonu yöntemiyle SLN tespit etme oranı %83 olarak bulunmuş ve intradermal radyokolloid enjeksiyonu yönteminin SLN tespitinde daha başarılı olduğunu tespit etmişlerdir (30). Caruso ve arkadaşlarının çalışmasında periareolar enjeksiyon yöntemiyle SLN tespit etme oranı %99.6, peritümöral enjeksiyon yöntemi ile SLN tespit etme oranı %99.4 olarak bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda metilen mavisi enjeksiyonu tüm hastalarda subareolar bölgeye yapıldı. Radyokolloid enjeksiyonu ise daha önce eksizyonel biyopsi yapılmış hastalara, tümörü net palpe edilemeyen hastalara ve aksiler kuyruk yerleşimli tümörü olan hastalara subareolar, diğer hastalara ise peritümöral yapıldı. Toplamda SLN tespit etme oranı %91.1 olarak bulundu. Sentinel lenf nodu tespit etme amacıyla mavi boya yöntemi, radyokolloid yöntem ve kombine yöntem olmak üzere üç farklı yöntem kullanılmaktadır. Kombine yöntem SLN bulma oranını %70'lerden %98'lere yükseltmiş ve yanlış negatiflik oranını düşürmüştür (16). Son yıllarda indosiyanın yeşili kullanılarak da sentinel lenf nodları etkili olarak tespit edilmektedir (32). Bizim çalışmamızda bir gruba sadece mavi boya yöntemi, diğer gruba ise kombine yöntem uygulanarak SLNB yapıldı. Sadece mavi boya yöntemi ile SLNB yapılan 41 hastanın 35'inde SLN tespit edilmiş ve SLN tespit etme oranı %85 olarak bulunmuştur. SLN tespit edilemeyen 6 hastaya ALND yapılmış ve histopatolojik inceleme sonrası bu 6 hastanın sadece 2 tanesinde aksiller lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir. Diğer 4 hastanın aksilladan diseke edilen lenf nodlarında histopatolojik inceleme sonrasında metastaz görülmemiş olup hastalara gereksiz ALND yapılmıştır. Bu grupta bir hastanın peroperatif frozen incelemesinde metastaz görülmemiş olup parafin incelemede metastaz tespit edilmiştir, yanlış negatiflik oranı %2.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kombine yöntemle SLNB yapılan 27 hastanın tamamında SLN tespit edilmiş ve SLN tespit etme oranı %100 olarak bulunmuştur. Bir hastada SLNB sonrası çıkartılan lenf nodlarında metastaz görülmezken mastektomi spesimeninde tespit edilen ve çıkartılan intramamarian lenf nodunda mikrometastaz tespit edilmiştir. Bu

hastada tümör sol meme alt dış kadranda lokalizeydi. Kombine yöntemle SLNB yapılan grupta SLN'de metastaz tespit edilen hastalar içerisinde 2 hastada metastatik lenf nodlarında sadece radyokolloid madde ile tutulum izlenirken mavi boya ile boyanma tespit edilmemiştir. Kombine yöntem SLN tespitinde mavi boyaya üstün bulunmuş ve gereksiz ALND yapılmasını önlemiştir.

Mavi boya yöntemiyle SLN tespitinde alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Thevarajah ve arkadaşları izosülfan mavisini kullanımı ile alerjik reaksiyon gelişme oranını %1-3 olarak bildirmişler ve izosülfan mavisini yerine metilen mavisini kullanılması durumunda SLN'nun bulunma oranının aynı olmakla birlikte daha az alerjik reaksiyon geliştiğini ve SLNB metilen mavisinin izosülfan mavisine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (33). King ve arkadaşlarının çalışmasında izosülfan mavisine karşı alerjik reaksiyon oranını %1.8 olarak bulmuşlardır (34). Perenyei ve arkadaşlarının çalışmasında izosülfan mavisinin daha anafektajenik olarak bulunmuştur (35). Bizim çalışmamızda tüm hastalara mavi boya olarak metilen mavisini uygulanmış olup hastaların hiçbirinde alerjik reaksiyon gelişmemiştir. Kombine gruptaki bir hastada yara yerinde lokal nekroz gelişmiştir.

Yapılan çalışmalarda çıkartılan SLN sayıları değişik olmakla birlikte ortalama 2.5'dir. Schrenk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada iki veya daha fazla SLN çıkartılanlarda yanlış negatiflik oranı, yalnızca bir adet çıkartılanlardan daha düşük bulunurken, 3'ten fazla SLN çıkartmanın doğruluk oranını artırmadığı belirtilmiştir (36). Coyal ve arkadaşlarının çalışmalarında yanlış negatiflik oranı tek lenf nodu çıkartılanlarda %10.3 iken, daha fazla lenf nodu çıkartılanlarda %1 olarak tespit edilmiştir (37). Bizim çalışmamızda sadece mavi boya yöntemiyle SLNB yapılan hastalarda ortalama 1.6 SLN çıkartıldı, SLN pozitiflik oranı %24.4 bulunmuştur. Kombine yöntemle SLNB yapılan hastalarda ortalama 2.4 SLN çıkartılmış ve SLN pozitiflik oranı % 37 olarak bulunmuştur. Kombine yöntem ile mavi boyaya oranla daha fazla lenf nodu çıkarıldığı, böylece daha yüksek oranlarda pozitif SLN tespit edildiği görülmüştür.

SLN'nin intraoperatif değerlendirilmesinde, frozen kesit ve sitolojik incelemenin doğruluk oranları birbirine yakındır ve %80 ile %99 arasında değişmektedir. Yanlış negatiflik oranları frozen kesit için %9-52, sitolojik inceleme için %5-70 olarak bildirilmektedir (38,39). Bizim çalışmamızda tüm hastalara intraoperatif incelemede frozen kesit inceleme yöntemi kullanıldı. Toplam 68 hastalık çalışmamızda sadece metilen mavisini yöntemi ile SLNB yapılan bir hastanın perop frozen incelemesinde metastaz görülmemiş, sonrasında yapılan parafin incelemesinde metastaz tespit edilmiştir. Metilen mavi grubunda frozen incelemenin yanlış

negatiflik oranı %2.4 olarak bulunmuş, tüm hasta grubunda frozen incelemenin yanlış negatiflik oranı %1.4 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, erken evre, klinik aksilla negatif meme kanserlerinde sentinel lenf nodu tespit etmede radyokolloid madde ve mavi boyanın birlikte kullanıldığı kombine yöntem sadece mavi yöntemine üstün bulunmuştur. Kombine yöntem ile sentinel lenf nodu yüksek doğrulukta bulunmakta ve hastalara gereksiz aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmamaktadır. Bu sayede hastalarda aksiler lenf nodu diseksiyonuna bağlı komplikasyonlar görülmemektedir. Kombine yöntemle yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde çıkartılan lenf nodu sayısı sadece mavi boya yönteminden fazla olduğu için yanlış negatiflik oranı da azalmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: NŞ, SK; Analiz/Yorum: NŞ, İG, SB; Veri Sağlama: NŞ, İG, SB; Yazım: NŞ, SK, HA; Gözden Geçirme ve Düzeltme: NŞ, SK, İG, SB, HA; Onaylama: SK, HA.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2014/09/31 Tarih:14/07/2014).

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
3. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
4. Halsted WS. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46(1):1-19.
5. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2(1):7-13.
6. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: Why not?. *Am J Surg.* 1970;119(5):506-509.
7. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: Surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg.* 1985;9(5):692-698.
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-1241.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-1232.

10. Ozmen V (Ed). Meme Hastalıkları Federasyonu, Meme Hastalıkları Kitabı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2012:3-385.
11. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-466.
12. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
13. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-401.
14. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-1822.
15. Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F. Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons evidence-based reviews in surgery. 27. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *Can J Surg*. 2008;51(6):483-485.
16. Uras C (Ed). Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007:45-67.
17. Sadeghi R, Alesheikh G, Zakavi SR, et al. Added value of blue dye injection in sentinel node biopsy of breast cancer patients: Do all patients need blue dye?. *Int J Surg*. 2014;12(4):325-328.
18. Díaz Brito JA, Navarrete SV, Muñoz JA, et al. Sentinel node biopsy in early breast cancer at the Hospital Comarcal La Linea (Spain). *Ecancermedicalscience*. 2013;7:353.
19. Koukouraki S, Sanidas E, Askoxilakis J, et al. Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun*. 2009;30(1):48-53.
20. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187.
21. Moreth M, Herröder N, Hödl P, et al. Clinical axillary staging in breast cancer patients using ultrasound imaging. *Breast Care (Basel)*. 2024;19(3):149-154.
22. Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, et al. Models predicting non-sentinel node involvement also predict for regional recurrence in breast cancer patients without axillary treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1351-1357.
23. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95(3):302-309.
24. Liu YS, Zhang LS, Ma F, Guo BL. The surgical management of axillary lymph node disease in breast cancer patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2024;62(8):731-736.
25. Keshtgar MR, Baum M. Axillary dissection over the years: Where to from here?. *World J Surg*. 2001;25(6):761-766.
26. Khout H, Richardson C, Toghyan H, Fasih T. The role of combined assessment in preoperative axillary staging. *Ochsner J*. 2013;13(4):489-494.
27. Gilani SM, Fathallah L, Al-Khafaji BM. Preoperative fine needle aspiration of axillary lymph nodes in breast cancer: Clinical utility, diagnostic accuracy and potential pitfalls. *Acta Cytol*. 2014;58(3):248-254.
28. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461.
29. Sezer A, Alas RC, Cicin I, et al. Breast conserving surgery and sentinel lymph node biopsy in locally advanced breast cancer: Single Center Experience. *Balkan Med J*. 2011; 28: 138-142.
30. Lin KM, Patel TH, Ray A, et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg*. 2004;199(4):561-566.
31. Caruso G, Cipolla C, Costa R, et al. Lymphoscintigraphy with peritumoral injection versus lymphoscintigraphy with subdermal periareolar injection of technetium-labeled human albumin to identify sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Acta Radiol*. 2014;55(1):39-44.
32. Yadav SK, Bharath S, Sharma D, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of fluorescein-guided sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;206(1):19-30.
33. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189(2):236-239.
34. King TA, Fey JV, Van Zee KJ, et al. A prospective analysis of the effect of blue-dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(5):535-541.
35. Perenyi M, Barber ZE, Gibson J, Hemington-Gorse S, Dobbs TD. Anaphylactic reaction rates to blue dyes used for sentinel lymph node mapping: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2021;273(6):1087-1093.
36. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: Does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol*. 2002;80(3):130-136.
37. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92(4):438-442.
38. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39(12):1654-1667.
39. Sauer T, Engh V, Holck AM, et al. Imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. Experience with rapid, intraoperative diagnosis and primary screening by cytotechnologists. *Acta Cytol*. 2003;47(5):768-773.

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE ANCONEUS EPITROCHLEARIS MUSCLE ON THE ULNAR NERVE IN HEALTHY SUBJECTS WITH ELBOW MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Sağlıklı Bireylerde Anconeus Epitrochlearis Kasının Ulnar Sinire Etkisinin Dirsek Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi

Esra ÇIVGIN¹  Muhammed Said BEŞLER² 

¹ Department of Radiology, Ankara Bilkent City Hospital, ANKARA, TÜRKİYE

² Department of Radiology, Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital, KAHRAMANMARAŞ, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: To determine the effect of anconeus epitrochlearis muscle on the ulnar nerve area and signal intensity in patients without cubital tunnel syndrome by magnetic resonance imaging.

Material and Methods: The elbow magnetic resonance images between January 2020 and December 2022 were evaluated retrospectively. Twenty patients with anconeus epitrochlearis muscle who were clinically and electromyographically shown not to have cubital tunnel syndrome were included in the study. The control group consisted of 20 age, gender and side-matched elbow magnetic resonance images without bone, ligament, and tendon pathology. The ulnar nerve area and intensity, anconeus epitrochlearis muscle area were measured in the axial slice where the anconeus epitrochlearis muscle area was the largest and the findings were statistically compared with the control group.

Results: The mean age in the anconeus epitrochlearis muscle group was 42.1±14.1 years (20-68 years). No significant difference in ulnar nerve area between the groups with and without anconeus epitrochlearis muscle was observed (Anconeus epitrochlearis group:10.3±3.4 mm², kontrol:9.4±2.7 mm² p=0.376). There was no correlation between the ulnar nerve area and the anconeus epitrochlearis muscle area (r=-0.026, p=0.912). No significant difference in ulnar nerve signal intensity between the two groups was noted (p=0.317).

Conclusion: The anconeus epitrochlearis muscle had not a significant effect on the ulnar nerve area and intensity.

Keywords: Elbow, magnetic resonance imaging, muscles, ulnar nerve

ÖZ

Amaç: Kubital tünel sendromu olmayan hastalarda anconeus epitrochlearis kasının ulnar sinir alanı ve sinyal yoğunluğuna etkisini manyetik rezonans görüntüleme ile belirlemek.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2020 ile Aralık 2022 tarihleri arasında dirsek manyetik rezonans görüntüleme yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Anconeus epitrochlearis kası olan, klinik ve elektromiyografi ile kubital tünel sendromu olmadığı gösterilen, 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet ve taraf eşleştirmeli, kemik, bağ ve tendon patolojisi olmayan 20 dirsek manyetik rezonans görüntülemesi ile kontrol grubu oluşturuldu. Anconeus epitrochlearis kas alanının en geniş olduğu aksiyal kesitte ulnar sinir alanı ve intensitesi, anconeus epitrochlearis kas alanı ölçüldü ve bulgular istatistiksel olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Anconeus epitrochlearis kas grubundaki hastaların yaş ortalaması 42.1±14.1 yıl (20-68 yıl) idi. Anconeus epitrochlearis kası olan ve olmayan grup arasında ulnar sinir alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Anconeus epitrochlearis grubu:10.3±3.4 mm², kontrol:9.4±2.7 mm² p=0.376). Anconeus epitrochlearis kas alanı ile ulnar sinir alanı arasında korelasyon yoktu (r=-0.026, p=0.912). Ulnar sinir sinyal intensitesinde, iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.317).

Sonuç: Anconeus epitrochlearis kasının ulnar sinir alanı ve intensitesi üzerinde etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Dirsek, manyetik rezonans görüntüleme, kaslar, ulnar sinir



Correspondence / Yazışma Adresi:
Department of Radiology, Ankara Bilkent City Hospital, ANKARA, TÜRKİYE
Phone / Tel: +905053727860
Received / Geliş Tarihi: 15.05.2024

Dr. Esra ÇIVGIN
E-mail / E-posta: esrayurduseven@gmail.com
Accepted / Kabul Tarihi: 19.07.2024

INTRODUCTION

Accessory muscles are additional separate muscles, present with the normal complement of muscles (1,2). The anconeus epitrochlearis (AE) is an anatomical variant muscle that was first described in 1867 by Gruber (3). Anconeus epitrochlearis muscle is atavistic in humans and presents as a result of failure in the timely regression of the AE muscle along the embryological period (4). Its prevalence ranged from 0% to 34% in humans (3,5). Anconeus epitrochlearis muscle is varied in shape, usually ellipsoid or oval (6). It extends from the inferior aspect of the humeral medial epicondyle to the ulnar olecranon process. The cubital tunnel retinaculum is theorized to be a remnant of the AE muscle (1).

There are studies in the literature that have searched for the association between AE muscle and cubital tunnel syndrome, also known as ulnar compression neuropathy (7-11). There is however no agreement about the effect of AE muscle on ulnar nerve compression in these studies.

The effect of the AE muscle on the ulnar nerve area (NA) and ulnar nerve signal intensity (NI) in patients without cubital tunnel syndrome is undetermined. We aimed to explore the effect of AE muscle on ulnar NA and NI in a population without cubital tunnel syndrome by magnetic resonance imaging (MRI).

MATERIALS AND METHODS

Institutional review board approval was obtained from Ankara Bilkent City Hospital Ethics Committee (E2-23-5043, Date 9.27.2023) prior to the study. Informed consent could not be provided from the patients, since this was a retrospective study. This study was conducted according to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Study design

The elbow MRIs between January 2020 and December 2022 were retrospectively assessed. Exams of patients with an evident muscle injury, a preliminary diagnosis of ulnar neuritis, tumor or had history of previous surgery or placement of osteosynthesis, or had artifacts in MRI images that made evaluation impossible were excluded. Twenty patients with AE muscle who were clinically and electromyographically shown not to have cubital tunnel syndrome were included in the study. A control group was made up of the same number (n=20) of elbow MRIs without bone, ligament, and tendon pathology and matched to the AE muscle group in terms of side, gender, and age.

MRI protocol

Magnetic resonance imaging scans were obtained in the extension position with a 1.5 Tesla MRI (Signa Explorer, GE Healthcare Systems) equipped with a 16-channel flexible coil. Table 1 shows the standard elbow MRI protocol and sequence parameters at our institution. No contrast material was used in MRI examinations.

Table 1: Standardized elbow MRI protocol in our institution

Pulse sequence	TR/TE (ms)	Matrix	Field of view (cm)	Slice thickness (mm)
Sagittal T1-weighted FSE	313/7.6	256x256	20x20	3
Sagittal FS PD weighted FSE	1454/69.5	256x256	20x20	3
Coronal T1-weighted FSE	420/13.8	288x288	28x28	3
Coronal FS T2-weighted FSE	6896/42	288x288	28x28	3
Axial T1-weighted FSE	548/10.7	224x224	20x20	2
Axial FS T2-weighted FSE	6338/68	224x224	20x20	2

FSE: Fast spin echo, FS: Fat-suppressed, PD: Proton-density, TR: Repetition time, TE: Echo time, ms: Millisecond, cm: Centimeter, mm: Millimeter

Analysis of MRI images

All MRI's were assessed by a single observer with 12 years' experience in musculoskeletal radiology made the measurements using electronic calipers. The accessory muscle originating from the inferior region of the medial epicondyle, passing through the cubital tunnel and inserting to the olecranon was accepted as the AE muscle. There was no signal difference in the AE muscle compared to other muscles in the elbow MRI examinations included in the study. Ulnar NA, and AE muscle area (MA) measurements were taken on an axial

T1-weighted fast spin-echo image using an electronic caliper covering the outermost border of the measured anatomical structure (Figure 1). Ulnar NI was measured at the level of the cubital tunnel, where the area of the AE muscle was widest, with a region of interest of 3 mm², on axial fat-suppressed T2-weighted fast spin-echo image (Figure 2). The second measurements were conducted by the same observer three months after the initial measurements.

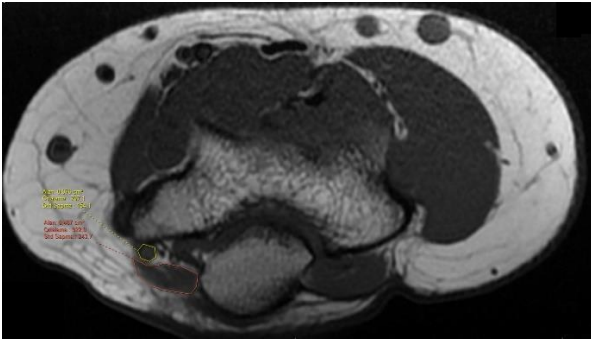


Figure 1: Axial T1-weighted fast spin-echo image showing the measurement of the ulnar nerve area anteriorly (small hexagon) and the area of the anconeus epitrochlearis muscle posteriorly (large ellipse).

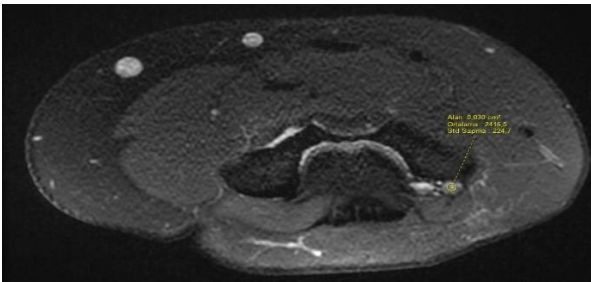


Figure 2: Measurement of ulnar nerve intensity (small ellipse) on axial fat-suppressed T2-weighted fast spin echo image at the level of the cubital tunnel where the area of the anconeus epitrochlearis muscle is the widest.

Table 2: Ulnar nerve area and signal intensity of anconeus epitrochlearis muscle and control group

	Anconeus epitrochlearis	Control	p
Mean ulnar nerve area (mm ²)	10.3±3.4	9.4±2.7	0.376
Median ulnar nerve intensity [IQR]	1788 [1509-2311.5]	1697 [1129-1895.5]	0.317

IQR: Interquartile range

The median AE MA was 40.2 mm² [IQR:28.5-52.5] and there was no significant correlation between the AE MA and ulnar NA ($r=-0.026$, $p=0.912$). Ulnar NI was slightly higher in the AE muscle group than the control group (1788 [IQR:1509-2311.5] versus 1697 [IQR:1129-1895.5]), but not statistically significant ($p=0.317$). Intra-observer reliability was excellent for the ulnar NA (ICC, 0.948; 95% CI:0.904-0.972, $p<0.001$), ulnar NI (ICC, 0.990; 95% CI:0.981-0.995, $p<0.001$), and AE MA (ICC, 0.966; 95% CI:0.916-0.986, $p<0.001$).

DISCUSSION

Magnetic resonance imaging allows high-resolution, multi-planar evaluation of soft tissues in a single examination, does not use ionizing radiation, provides detailed anatomical information, and is one of the first imaging modalities utilized to investigate the presence of AE muscle.

Although there are many studies reporting that AE muscle is related to cubital tunnel syndrome because it compresses the ulnar nerve along its course in the cubital

Statistical analysis

SPSS vs. 22.0 (IBM) was used for statistical analyses. The normality of continuous data was determined with the Kolmogorov–Smirnov test. The Student's t test and Mann-Whitney-U test were used for the analysis of the differences in numerical data. Spearman's correlation test was performed for correlation analyses. Intra-observer reliability for measurements of the ulnar NA, ulnar NI, and AE MA was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC).

RESULTS

The AE muscle group consisted of 19 patients (10 females and 9 males [6 left, and 14 right elbow MRIs]). One female patient had a bilateral elbow MRI with AE muscle. The control group was formed of 20 elbow MRIs (11 females and 9 males), 6 of them were left, and 14 of them were right elbow. The patients' mean age was 42.1±14.1 years (20-68 years) in the AE muscle group and 41.8±12.7 years (22-67 years) in the control group ($p=0.953$).

No significant difference in ulnar NA between patients with and without AE muscle was shown (AE:10.3±3.4 mm², control:9.4±2.7 mm² $p=0.376$) (Table 2).

tunnel (8,12-14). There are also publications reporting that AE is found incidentally and is not associated with cubital tunnel syndrome in most cases (15). Furthermore, AE muscle may even be protective against cubital tunnel syndrome development through the mechanism of reducing the stiffness of the cubital tunnel entrance (10,16).

High muscle volume can be a cause of cubital tunnel syndrome in people with AE muscle (2,5). Many studies included in the literature are about patients with cubital tunnel syndrome and there is limited information upon patients without ulnar neuritis.

The current study found that the AE muscle had no effect on the ulnar NA or NI. Eng et al. reported no significant difference ($p=0.23$) in ulnar NA between patients with and without AE muscle (15). There was no significant correlation between AE MA and ulnar NA ($r=0.14$; $p=0.44$) and larger AE MA was not associated with increased ulnar NA which is a secondary sign of ulnar nerve compression (15). In the present study, as the AE MA increases ulnar NA decreases, however, there was no statistically significant correlation

($r=-0.026$, $p=0.912$). The fact that the correlation was not statistically significant may be attributed to the limited number of the study population.

Fluid-sensitive MRI sequences are valuable in evaluating the ulnar nerve signal. Ulnar nerves can have increased signal intensity in 60% of fluid-sensitive MRI images of asymptomatic subjects, 23% of whom had AE muscle (17). Elderly patients had significantly increased ulnar NI than younger patients ($p=0.03$), but the underlying reason had not been discussed (17). The current study showed an increase in ulnar NI in the AE muscle group compared to the control group even if this was not statistically significant (1788 [IQR:1509-2311.5] versus 1697 [IQR:1129-1895.5], $p=0.317$). This finding supports Husarik et al., but we could not evaluate the impact of age on ulnar NI, since we did not categorize them into age groups (17).

Ulnar NI may differ with elbow movements, NI can increase during flexion in normal elbows depending on the nerve movement degree during flexion. The anconeus epitrochlearis muscle may restrict ulnar nerve movement during elbow flexion (16). Since our study was not dynamic, we could not assess the impact of elbow joint movements on ulnar NA and NI. Large clinical prospective studies are required to correlate MRI images taken in extension and flexion positions of these patients with clinical findings.

Limitations of our study are the dominant hand information of the patients was unknown, and the elbow MRIs were taken only in the extension position.

In conclusion, this study presents that AE muscle had not a significant effect on the ulnar nerve area and intensity.

Researchers' Contribution Rate Statement:

Concept/Design: EÇ; Analysis/Interpretation: EÇ, MSB; Data Collection: EÇ; Writer: EÇ; Critical Review: EÇ, MSB; Approver: EÇ, MSB.

Conflict of Interest: The authors declared that there is no conflict of interest.

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

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Ankara Bilkent City Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 9.27.2023, Number: E2-23-5043).

REFERENCES

1. Sookur PA, Naraghi AM, Bleakney RR, Jalan R, Chan O, White LM. Accessory muscles: Anatomy, symptoms, and radiologic evaluation. *Radiographics*. 2008;28(2):481-499.
2. Nascimento SRR, Ruiz CR. A study on the prevalence of the anconeus epitrochlearis muscle by magnetic resonance imaging. *Rev Bras Ortop*. 2018;53(3):373-377.
3. Gruber W. The anomalous course of the ulnar nerve in front of the medial epicondyle. *Arch Anat Physiol Wissen Med*. 1867;1867:560e4.
4. Diogo R, Siomava N, Gitton Y. Development of human limb muscles based on whole-mount immunostaining and the links between ontogeny and evolution. *Development*. 2019;146(20):dev180349.
5. Gonzalez MH, Lotfi P, Bendre A, Mandelbroyt Y, Lieska N. The ulnar nerve at the elbow and its local branching: An anatomic study. *J Hand Surg Br*. 2001;26(2):142-144.
6. Boero S, Sènès FM, Catena N. Pediatric cubital tunnel syndrome by anconeus epitrochlearis: A case report. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009;18(2):e21-23.
7. Cammarata MJ, Hill JB, Sharma S. Ulnar nerve compression due to anconeus epitrochlearis: A case report and review of the literature. *JBJS Case Connect*. 2019;9(2):e0189.
8. Usçetin I, Bingöl D, Özkaya O, Orman C, Akan M. Ulnar nerve compression at the elbow caused by the epitrochleoanconeus muscle: A case report and surgical approach. *Turk Neurosurg*. 2014;24(2):266-271.
9. Tiong WH, Kelly J. Ulnar nerve entrapment by anconeus epitrochlearis ligament. *Hand Surg*. 2012;17(1):83-84.
10. Wilson TJ, Tubbs RS, Yang LJ. The anconeus epitrochlearis muscle may protect against the development of cubital tunnel syndrome: A preliminary study. *J Neurosurg*. 2016;125(6):1533-1538.
11. Kim N, Stehr R, Matloub HS, Sanger JR. Anconeus epitrochlearis muscle associated with cubital tunnel syndrome: A case series. *Hand (NY)*. 2019;14(4):477-482.
12. O'Hara JJ, Stone JH. Ulnar nerve compression at the elbow caused by a prominent medial head of the triceps and an anconeus epitrochlearis muscle. *J Hand Surg Br*. 1996;21(1):133-135.
13. Jeon IH, Fairbairn KJ, Neumann L, Wallace WA. MR imaging of edematous anconeus epitrochlearis: Another cause of medial elbow pain? *Skeletal Radiol*. 2005;34(2):103-107.
14. Dekelver I, Van Glabbeek F, Dijks H, Stassijns G. Bilateral ulnar nerve entrapment by the M. anconeus epitrochlearis. A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2012;31(7):1139-1142.
15. Eng HY, Gunio DA, Benitez CL. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of the cross-sectional areas of the anconeus epitrochlearis muscle, cubital tunnel, and ulnar nerve with the elbow in extension in patients with and without ulnar neuropathy. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018;27(7):1306-1310.
16. Kawahara Y, Yamaguchi T, Honda Y, Tomita Y, Uetani M. The ulnar nerve at elbow extension and flexion: Assessment of position and signal intensity on MR images. *Radiology*. 2016;280(2):483-492.
17. Husarik DB, Saupe N, Pfirrmann CW, Jost B, Hodler J, Zanetti M. Elbow nerves: MR findings in 60 asymptomatic subjects--normal anatomy, variants, and pitfalls. *Radiology*. 2009;252(1):148-156.

INSULIN RESISTANCE, SERUM ADIPONECTIN AND ADIPONECTIN GENE POLYMORPHISM IN FIRST- DEGREE RELATIVES OF INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Tip 2 Diyabet Mellituslu Hastalarının Birinci Derece Akrabalarında İnsülin Direnci, Serum Adiponektin ve Adiponektin Gen Polimorfizmi

Yasemin KIRIĞAÇ¹ Murat YILMAZ²

¹ Department of Internal Medicine, Kırıkkale University School of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Department of Endocrinology and Metabolism, Kırıkkale University School of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Investigation of insulin resistance, serum adiponectin levels, and adiponectin gene polymorphism in first-degree relatives of type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) patients.

Material and Methods: A total of 142 individuals (34 males, 108 females) meeting the inclusion criteria for first-degree relatives of T2DM patients were included in the study. A control group consisting of 80 (15 males, 65 females) healthy adults was formed. Blood pressure, waist and hip circumferences were measured for all participants. Fasting glucose and insulin levels, lipid profile, serum adiponectin level, and adiponectin gene T94P polymorphism were analyzed, and an oral glucose tolerance test with 75 grams of glucose was conducted. Insulin resistance was calculated using the HOMA-IR method.

Results: HOMA-IR value, total cholesterol, LDL-cholesterol, and triglyceride levels were significantly higher, while HDL-cholesterol level was significantly lower in first-degree relatives of T2DM patients compared to the control group. Glucose tolerance impairment was more prevalent in the study group. Serum adiponectin levels were significantly lower in the study group. Adiponectin gene polymorphism showed a similarity between the two groups.

Conclusion: The higher HOMA-IR and lower serum adiponectin levels detected in first-degree relatives of T2DM patients suggest impairment in metabolic functions in these individuals. However, the genotype distribution of adiponectin gene T94P polymorphism showed a similarity between the study and control groups. Further extensive studies supported by single gene polymorphism and multi-allele investigations, taking into account environmental factors and lifestyle, are needed to determine the effect of adiponectin gene polymorphism on diabetes development and impaired metabolic functions.

Keywords: Insulin resistance, adiponectin, adiponectin gene polymorphism

ÖZ

Amaç: Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) hastalarının birinci derece akrabalarında insülin direnci, serum adiponektin seviyeleri ve adiponektin gen polimorfizminin araştırılması.

Gereç ve Yöntemler: T2DM'li bireylerin birinci derece akrabalarından dahil edilme kriterlerini karşılayan 142 kişi (34 erkek, 108 kadın) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu 80 sağlıklı yetişkinden (15 erkek, 65 kadın) oluşturuldu. Tüm katılımcıların kan basıncı, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Açlık glukoz ve insülin seviyeleri, lipid profili, serum adiponektin düzeyi ve adiponektin geni T94P polimorfizmi çalışıldı ve 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi yapıldı. HOMA-IR yöntemiyle insülin direnci hesaplandı.

Bulgular: T2DM'li bireylerin birinci derece akrabalarında HOMA-IR değeri, Total-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, HDL-Kolesterol düzeyi anlamlı düşük bulundu. Glukoz tolerans bozukluğu çalışma grubunda daha yaygındı. Serum adiponektin düzeyleri çalışma grubunda anlamlı derecede daha düşüktü. Adiponektin geni T94P polimorfizmi için genotip dağılımı iki grup arasında benzerlik gösterdi.

Sonuç: T2DM'li hastaların birinci derece akrabalarında daha yüksek HOMA-IR ve daha düşük serum adiponektin seviyelerinin saptanması bu bireylerde metabolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu düşündürmektedir. Ancak adiponektin gen polimorfizmi çalışma ve kontrol grupları arasında benzerlik göstermiştir. Adiponektin gen polimorfizminin diyabet gelişimi ve bozulmuş metabolik fonksiyonlar üzerindeki etkisini belirlemek için, çevresel faktörler ve yaşam tarzı da dikkate alınarak, tek gen polimorfizmi ve multi allel incelemelerle desteklenen daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, adiponektin, adiponektin gen polimorfizmi



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Internal Medicine, Kırıkkale University School of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905308768216

Received / Geliş Tarihi: 27.05.2024

Yasemin KIRIĞAÇ

Department of Internal Medicine, Kırıkkale University School of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: kiracyasemin@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 03.07.2024

INTRODUCTION

In the pathophysiology of T2DM, there is insulin resistance in the liver, adipose tissue, and muscles, along with impaired insulin secretion in pancreatic beta cells. Insulin resistance disrupts glucose uptake in muscle and adipose tissues, leading to increased glucose output from the liver (1,2). It is known that insulin resistance is the earliest identifiable metabolic disorder that precedes hyperglycemia (3). Both genetic factors and acquired factors such as obesity, aging, and a sedentary lifestyle contribute to insulin resistance (4).

Adiponectin, first described in 1995, is a hormone secreted by adipocytes that plays a crucial role as a messenger in the cross-talk between adipose tissue and other organs (liver, pancreas, and muscles). It possesses insulin-sensitizing, anti-atherogenic, and anti-inflammatory properties. In recent years, numerous studies have investigated the physiological functions of adiponectin in obesity, diabetes, inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular diseases. Adiponectin, triggered through appropriate receptors, suppresses glucose production in the liver and enhances fatty acid oxidation in skeletal muscles, thereby improving metabolic control. Beyond its metabolic role, adiponectin protects cells from apoptosis and reduces inflammation at the cellular level through receptor-mediated mechanisms (5).

The adiponectin gene has been identified as a sensitive gene for metabolic syndrome and T2DM. Mutations in the adiponectin gene have been observed to contribute to diabetes development and a decrease in adiponectin levels (6). The adiponectin gene is located on chromosome 3q27 locus and consists of 3 exons and 2 introns. In non-diabetic populations, three genetic polymorphisms have been identified in the adiponectin gene, one being common and the other two being rare: Silent T-G change at nucleotide 94 (exon 3) (prevalence approximately 25%), T-C change resulting from a faulty mutation at nucleotide 331 (exon 3), T-C change resulting from a faulty mutation at nucleotide 383 (exon 3) (7).

This study aims to evaluate insulin resistance, serum adiponectin level, and adiponectin gene T94P polymorphism in first-degree relatives of individuals with T2 DM.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted between October 2004 and April 2005 with patients who visited the Internal Medicine and Endocrinology outpatient clinics at Kırıkkale University Faculty of Medicine. The study protocol was approved by the Kırıkkale University Faculty of Medicine Ethics Committee with decision number 2005/104 on June 24, 2005. A total of 142 cases (34 males, 108 females; aged 18-65) were selected from

the first-degree relatives of T2DM patients who presented to our outpatient clinic. The control group consisted of 80 healthy adults who presented to the internal medicine outpatient clinic for routine check-ups and did not have type 2 diabetes mellitus in first-degree relatives.

Individuals with known diabetes mellitus, controlled hypertension, malignancy, liver or kidney failure, congestive heart failure, and those with endocrine disorders such as hyperthyroidism, hypothyroidism, acromegaly, as well as those using insulin-sensitizing medications (metformin, thiazolidinediones) were not included in the study. This study protocol was approved by the Kırıkkale University Faculty of Medicine Ethics Committee. Written consent was obtained from all participants.

The weights of all cases included in the study were measured in kilograms (kg), and their heights were measured in centimeters (cm). Body Mass Index (BMI) was calculated using the formula $\text{weight (kg)}/\text{height}^2(\text{m}^2)$. As a criterion for regional fat distribution, waist circumference was measured in centimeters between the lowest point of the ribs and the iliac crest, and hip circumference was measured in centimeters at the point of the maximum gluteal prominence; the waist/hip ratio was calculated.

Fasting plasma glucose and insulin levels, lipid profile, and serum adiponectin levels were measured, and adiponectin gene T94P polymorphism was investigated. A 75-gram oral glucose tolerance test (OGTT) was conducted: after a 12-hour fasting period following a 3-day 300-gram carbohydrate diet, baseline serum glucose measurement was taken, and glucose levels were assessed at the 120th minute after the ingestion of 75 grams of oral glucose.

The criteria for diabetes diagnosis were as follows:

- Symptoms of diabetes (polydipsia, increased urine volume, unexplained weight loss) along with a randomly measured plasma glucose level of 200 mg/dL (11.1 mmol/L) or higher.
- Fasting plasma glucose level of 126 mg/dL (7.0 mmol/L) or higher after at least an 8-hour overnight fast.
- A 2-hour blood glucose level of 200 mg/dL or higher after a standard 75-gram glucose load (8).

Impaired fasting glucose (IFG) is defined as fasting plasma glucose level between 100-126 mg/dl after an overnight fast, with a blood glucose level below 140 mg/dl at the 2-hour mark of the OGTT; Impaired glucose tolerance (IGT) is characterized by 2-hour glucose level between 140-200 mg/dl, whether or not fasting plasma glucose is less than 100 mg/dl.

Insulin resistance was calculated using the HOMA-IR method (9). Insulin and blood sugar samples were collected at 0, 5, and 10 minutes after a 12-hour fast, and

the average values were calculated. HOMA-IR was calculated using the formula: fasting glucose (mmol/liter) X fasting insulin (μ U/ml)/22.5.

Serum lipid profile measurements, including serum total cholesterol (Total-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride (Tg) levels, were performed on all cases after a minimum 12-hour overnight fast using the Abbott Aeroset autoanalyzer and original kits.

Serum adiponectin levels were measured using the Elisa method with the B-Bridge International kit. Adiponectin gene T94P polymorphism was investigated using the PCR-RFLP method.

Blood samples from both the patient and control groups included in the study were collected in EDTA tubes. If immediate isolation from the blood samples was not possible, they were stored at -30°C and later isolated according to the specifications of the test kit (EZ DNA). For the determination of adiponectin T94G polymorphism, the forward primer 5' TAG AAG TAG ACT CTG CTG AGA TG 3 and the reverse primer 5' CTC CCT GTG TCT AGG CCT TAG 3' were selected. The PCR conditions applied according to the selected primers are as follows: 0.6 μ l of each primer pair, 8 μ l of MgCl_2 (25 mM), 2 μ l of dNTP (10 mM), 5 μ l of PCR buffer, 0.3 μ l of Taq DNA polymerase (5 U/50 μ l), and 5 μ l of DNA (250 ng) were combined with 34.1 μ l of

distilled water. After enzymatic digestion with *Bsp*HI restriction enzyme, the resulting products were loaded onto a 3% agarose gel and subjected to electrophoresis. Individuals with the wild-type genotype (TT) showed a 423 bp band, individuals with the homozygous mutant genotype (GG) showed bands at 265 and 158 bp, and individuals with the heterozygous genotype exhibited bands at 423, 265, and 158 bp (10).

The Mann-Whitney U test was employed to evaluate parametric measurements between groups. Pearson correlation analysis was performed to determine the relationship between variables. For the statistical evaluation of survey findings, Fisher's exact test or the continuity-corrected chi-square test was used to examine differences between qualitative variables in the two groups. A significance level of $p < 0.05$ was considered.

RESULTS

Compared to the control group, there was no statistically significant difference in BMI and age among first-degree relatives of individuals with T2DM. Waist circumference and W/H ratio were found to be higher in the first-degree relatives of individuals with T2DM compared to the control group ($p < 0.05$). The demographic and metabolic characteristics of the groups are presented in Table 1.

Table 1. Demographic and metabolic characteristics of first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus

	Study (n=142)	Control (n=80)	n
Female/male	108/34	65/15	
Age (year)	37.70 \pm 10.84	36.60 \pm 12.34	>0.05
BMI (kg/m ²)	28.57 \pm 5.13	28.36 \pm 4.83	>0.05
Waist circumference (cm)	93.55 \pm 12.70	89.32 \pm 9.81	<0.05
Waist/hip	0.88 \pm 0.06	0.95 \pm 0.05	<0.05
Fasting glucose (mg/dl)	92.89 \pm 13.08	86.89 \pm 8.45	>0.05
Fasting insulin (μ U/ml)	9.28 \pm 5.46	6.39 \pm 2.44	<0.05
HOMA-IR	2.26 \pm 1.29	1.67 \pm 1.01	<0.05
Total cholesterol (mg/dl)	185.15 \pm 42.01	158.9 \pm 39.34	<0.05
LDL-C (mg/dl)	111.28 \pm 29.52	93 \pm 18.45	<0.05
HDL-C (mg/dl)	46.82 \pm 10.89	54.31 \pm 19.16	<0.05
Triglycerides (mg/dl)	145.65 \pm 72.29	103.64 \pm 22.43	<0.05
Adiponectin (ng/ml)	1.12 \pm 0.94	3.05 \pm 1.38	<0.05

BMI:Body mass index, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance, LDL-C:Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol, p: Statistical significance level for the comparison between the two groups.

Glucose Tolerance Disorders - Insulin Resistance Parameters

In first-degree relatives of individuals with T2DM, total cholesterol, LDL-C, and triglyceride levels, HOMA-IR and fasting insulin levels were found to be higher, while

HDL-C levels were found to be lower compared to the control group ($p < 0.05$ respectively, Table 1, Graph 1). Among first-degree relatives of individuals with T2DM, according to OGTT, 74.1% (80 cases) of 108 female subjects had NGT, 9.3% (10 cases) had IFG, 14.8% (16

cases) had BGT, and 1.8% (2 cases) were diagnosed with T2DM. Among 34 male subjects, 52.9% (18 cases) were classified as NGT, 32.3% (11 cases) as IFG, 11.7% (4 cases) as BGT, and 2.9% (1 case) as T2DM (Table 2). In the control group, 6.6% (1 case) of 15 male subjects

had IFG, while 3.8% (2 cases) of 65 female subjects had BGT, and 1.5% (1 case) were diagnosed with T2DM (Table 2). When compared with first-degree relatives of individuals with T2DM, these rates were significantly lower in the control group ($p < 0.05$).

Table 2: OGTT Results according to gender in participants enrolled in the study

OGTT	Study			Control		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
NGT, n/%	18/52.9	80/74.1	98/69.0	14/93.3	62/95.3	76/95
IFG, n/%	11/32.3	10/9.3	21/14.7	1/6.6	0	1.2
IGT, n/%	4/11.7	16/14.8	20/14.0	0	2/3.0	2.5
T2DM, n/%	1/2.9	2/1.8	3/2.1	0	1/1.5	1.2

OGTT: Oral glucose tolerance test, NGT: Normal glucose tolerance, IFG: Impaired fasting glucose, IGT: Impaired glucose tolerance, T2DM: Type 2 diabetes mellitus.

Adiponectin

Compared to the control group, a low level of serum adiponectin was found in first-degree relatives of individuals with T2DM ($p < 0.05$) (Table 1) (Figure 1).

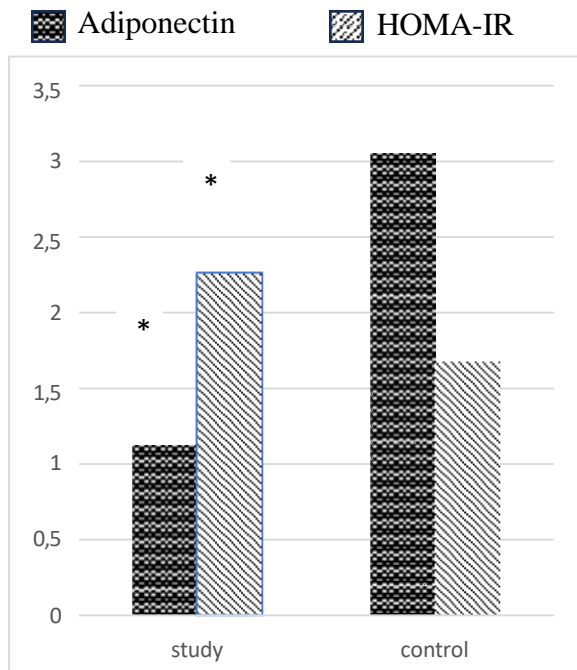


Figure 1: Serum adiponectin levels and HOMA-IR values in first-degree relatives of individuals with T2DM and the control group. *: $p < 0.05$ compared to the control group

Adiponectin Gene T94P Polymorphism

In the first-degree relatives of individuals with T2DM, the adiponectin gene polymorphism was investigated in a total of 114 cases. Among these, the TT genotype was observed in 78% (89 cases), TG genotype in 17.5% (20 cases), and GG genotype in 4.3% (5 cases). In the control group, the TT genotype was found in 75% (60 cases), TG genotype in 20% (16 cases), and GG genotype in 5% (4 cases). There was no significant difference in the occurrence rates of adiponectin T94P

gene polymorphism between first-degree relatives of individuals with T2DM and the control group (Graph 2, $p > 0.05$). However, the GG genotype was slightly lower in the study group compared to the control group (Figure 2).

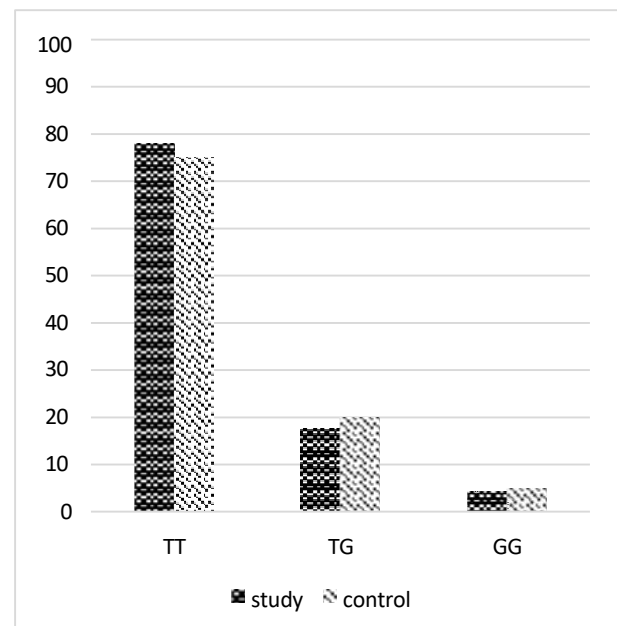


Figure 2: Percentage rates of adiponectinT94P gene polymorphism in first-degree relatives of T2DM cases and the control group

When looking at the cardiometabolic markers among the three gene polymorphisms in first-degree relatives of T2DM cases, no statistically significant difference was observed. Despite being statistically insignificant, the individuals with GG polymorphism had higher age but lower waist circumference, waist/hip ratio, fasting glucose, total cholesterol and triglyceride levels and higher HDL-C, fasting insulin and adiponectin levels when compared to other two polymorphism groups (Table 3).

Table 3: Demographic and metabolic findings in subgroups of adiponectin gene polymorphism in first-degree relatives of T2DM cases.

	TT	GG	TG	Total	p
N	89	5	20	114	
Age	37.89±10.20	46.40±15.83	36.10±9.83	37.95±10.48	>0.05
BMI (kg/m ²)	29.14±5.49	29.50±3.77	28.25±3.79	29.00±5.15	>0.05
Waist circumference (cm)	94.51±12.93	93.00±8.15	93.10±8.86	94.19±12.08	>0.05
Hip circumference (cm)	105.64±12.11	109.00±10.04	107.25±13.32	106.07±12.18	>0.05
Waist/hip	0.88±0.06	0.85±0.03	0.86±0.06	0.88±0.06	>0.05
Fasting glucose (mg/dl)	93.15±12.13	92.40±11.99	93.05±18.30	93.10±13.26	>0.05
Fasting insulin (µU/ml)	9.33±5.73	11.08±4.29	10.35±4.73	9.59±5.50	>0.05
HOMA- IR	2.26±1.34	2.61±1.33	2.56±1.10	2.33±1.30	>0.05
Total cholesterol	185.83±40.61	179.60±44.46	171.20±41.16	182.99±40.87	>0.05
LDL-C	112.30±28.88	114.60±19.52	105.80±27.42	110.26±28.22	>0.05
HDL-C	46.24±11.36	50.40±8.29	46.05±7.72	46.39±10.66	>0.05
Triglycerides (mg/dl)	145.20±67.19	135.00±47.25	141.75±55.59	144.14±64.19	>0.05
Adiponectin (ng/ml)	1.04±0.92	1.24±1.01	1.06±0.85	1.05±0.90	>0.05

BMI:Body Mass Index, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol

DISCUSSION

The key findings of our study include the following points: The first-degree relatives of individuals with T2DM had higher waist circumference and waist/hip ratio when compared to healthy control cases. Additionally, HOMA-IR and serum fasting insulin levels, as well as total cholesterol, LDL-C and triglyceride levels were significantly elevated, while serum adiponectin and HDL-C levels were lower. However, in terms of BMI comparison, no significant difference was observed. Regarding the occurrence rates of adiponectin gene polymorphism, no significant difference was observed between first-degree relatives of individuals with T2DM and the control group.

Insulin resistance plays an important role in the pathogenesis of T2DM (4). Volk et al., found that the frequency of insulin resistance among first-degree relatives of individuals with T2DM is 40%. In the same study, it was discovered that insulin-resistant first-degree relatives had significantly increased insulin secretion following oral glucose intake compared to insulin-sensitive first-degree relatives (11). Han et al. discovered that within the first-degree relatives of individuals with T2DM, 19.2% received a new diagnosis of T2DM based on WHO criteria following OGTT, while 19.2% exhibited IFG and/or IGT, and 51.2% had NGT (12). In our study, consistent with the literature, it was found that first-degree relatives of individuals with type 2 DM had higher rates of glucose intolerance and HOMA-IR values compared to the control group.

Adiponectin, also known as ADIPOQ, is an adipocyte-derived adipokine encoded by a gene located on chromosome 3q27, spanning 17 kb of the genome. It

consists of 3 exons and 2 introns, and it encodes a protein containing 247 amino acids (13). Adiponectin plays a role in regulating glucose and lipid metabolism, cardiovascular function, and correcting insulin resistance. It possesses anti-inflammatory, anti-diabetic, and anti-atherogenic properties. Additionally, low levels of circulating adiponectin are associated with central obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, and T2DM. When vascular endothelium is damaged, adiponectin interacts with collagen in the vascular intima, leading to its accumulation in the subintimal layer of the arterial wall. It has been found that adiponectin acts directly on endothelial cells, serving an anti-atherogenic function (6,7,14). In an experimental study conducted by Okamoto et al., it was demonstrated that the accumulation of subendothelial adiponectin in the region where vascular injury was induced via catheterization occurred, resulting in a decrease in serum adiponectin levels, while no accumulation did occur in healthy vascular areas (15). Adiponectin increases insulin sensitivity by disrupting TNF- α signaling. It has been found that adiponectin is under the control of PPAR- γ during adipocyte differentiation. PPAR- γ prioritizes an increase in serum adiponectin levels. Studies have shown a decrease in serum adiponectin levels in individuals with T2DM (10). In our study, serum adiponectin levels were found to be lower in first-degree relatives of individuals with T2DM compared to the control group. Additionally, some studies have reported a significant decrease in serum adiponectin levels in first-degree relatives of individuals with T2DM (15). In another study, serum fasting adiponectin levels were found to be significantly lower in first-degree relatives of individuals with T2DM

compared to first-degree relatives with NGT and IGT (16). In another study, similar adiponectin levels were found in first-degree relatives of individuals with type 2 DM and the control group. However, in the first-degree relative group, there was no relationship found between serum adiponectin levels and insulin sensitivity. Nevertheless, in the same study, significantly lower serum adiponectin levels were observed in subcutaneous adipose tissue of first-degree relatives of individuals with type 2 DM compared to the control group (17). T2DM development involves complex mechanisms. However, abnormalities in adiponectin gene polymorphisms and plasma adiponectin levels have been associated with diseases. In this context, plasma adiponectin levels are closely correlated with insulin resistance and are decreased in patients with T2DM. Studies have reported on the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *ADIPOQ* gene and metabolic diseases (18). The four most intriguing genetic variants of adiponectin have attracted increasing attention among researchers. These include +45T>G (rs2241766) located in exon 2, +276G>T (rs1501299) located in intron 2, and -11377C>G (rs266729) and -11391G>A (rs17300539) located in the promoter region (19). Many genetic variants have been identified in the adiponectin gene, and the association of these adiponectin polymorphisms with T2DM has been investigated through a series of studies conducted on various ethnic populations (20-23). However, the results are contradictory; while some studies show positive associations, others have shown the opposite. It has been observed that the +45T>G (rs2241766) and +276G>T (rs1501299) variants are closely associated with susceptibility to T2DM in the Japanese population (22). However, in French or Swedish Caucasians, this association has not been found (24,25). Again, in a meta-analysis, no significant association was found between the +45T>G (rs2241766) and +276G>T (rs1501299) variants and T2DM among Asians and Caucasians (26). In our study, the group consisting of a total of 114 individuals, who were first-degree relatives of individuals with type 2 DM, showed higher BMI and lower adiponectin levels. However, genotype distribution of adiponectin gene T94P polymorphism (TT, TG, GG) was observed to be similar to the control group. In a meta-analysis conducted by Panpan et al., it was revealed that individuals with the rs266729 G allele have a 13% higher risk of developing T2DM compared to those without the G allele. The rs266729 variant in the adiponectin gene was shown to be a susceptibility locus for T2DM, with individuals carrying the G allele being more prone to developing T2DM compared to those without the G allele. In the future, comprehensive examinations of gene-gene and gene-environment interactions should be explored to further elucidate the

effects of multiple susceptibility genes on the development of T2DM (27). One possible explanation for this variation is that different populations may have experienced diverse environmental influences throughout their evolutionary processes. Additionally, it has been concluded that different lifestyles and sample sizes of studies may have contributed to this difference (26).

Our study identified high HOMA-IR values and low adiponectin levels in first-degree relatives of individuals with T2DM, which is consistent with the literature. No significant difference was observed in the occurrence rates of adiponectin gene polymorphism between first-degree relatives of individuals with T2DM and the control group. However, the GG genotype was slightly lower in the study group compared to the control group. When examining the characteristics of the patients carrying the GG genotype, despite being at a more advanced age, lower waist circumference, lower waist-to-hip ratio, lower fasting glucose, lower total cholesterol and triglyceride levels, and higher HDL cholesterol and adiponectin levels were observed. These findings support the significance of the adiponectin gene in regulating glucose and lipid metabolism. In the future, more comprehensive studies are needed to understand the multiple gene interactions in the development of T2DM.

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

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

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 Faculty of Medicine Ethics Committee with decision number 2005/104 on June 24, 2005.

REFERENCES

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15(3):318-368.
2. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835.
3. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44(8):929-945.
4. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: Effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes*. 2005;54(8):2404-2414.
5. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100.
6. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other

- features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 2002;51(7):2306-2312.
7. Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: Interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):37-41.
 8. American Diabetes A. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S21-24.
 9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
 10. Yang WS, Hsiung CA, Ho LT, et al. Genetic epistasis of adiponectin and PPAR gamma2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: A family-based association study. *Diabetologia*. 2003;46(7):977-983.
 11. Volk A, Renn W, Overkamp D, et al. Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(2):140-147.
 12. Han XY, Ji LN, Zhou XH. Insulin sensitivity and beta function in the first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84(21):1777-1780.
 13. Yuan HP, Sun L, Li XH, et al. Association of adiponectin polymorphism with metabolic syndrome risk and adiponectin level with stroke risk: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:31945.
 14. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-1935.
 15. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47-50.
 16. Osei K, Gaillard T, Schuster D. Plasma adiponectin levels in high risk African-Americans with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes. *Obes Res*. 2005;13(1):179-185.
 17. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, et al. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(2):E443-448.
 18. Palit SP, Patel R, Jadeja SD, et al. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: Association with obesity and type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):2904.
 19. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;188(2):231-244.
 20. Gonzalez-Sanchez JL, Zabena CA, Martinez-Larrad MT, et al. An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance. *Obes Res*. 2005;13(5):807-812.
 21. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet*. 2002;11(21):2607-2614.
 22. Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-540.
 23. Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, et al. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: The Framingham offspring study. *Diabetes*. 2008;57(12):3353-3359.
 24. Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S31-35.
 25. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: Evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(5):892-899.
 26. Han LY, Wu QH, Jiao ML, et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45T>G, +276G>T, -11377C>G, -11391G>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2011;54(9):2303-2314.
 27. Sun P, Liu L, Chen J, et al. The polymorphism of rs266729 in adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8745.

TÜRKİYE'DE HEMŞİRELİK ALANINDA SAĞLIK OKURYAZARLIĞI KONUSUNDA ADÖLESANLAR İLE YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLERİN İNCELENMESİ

Investigation of Graduate Thesis Conducted With Adolescents on Health Literacy in the Field of Nursing in Türkiye

İsmail UÇAR¹ Erdal AKDENİZ²

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

² Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği ABD, KIRŞEHİR, TÜRKİYE

ÖZ

Bu çalışma Türkiye’de ortaokul ve lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı konusundaki hemşirelik lisansüstü tezlerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanı kullanılıp 2018-2023 yılları arasında yapılan hemşirelik alanında sağlık okuryazarlığı ile ilgili bütün tezler taranmıştır. Tarama Türkçe dilinde anahtar sözcük olarak ‘‘Sağlık okuryazarlığı’’, ‘‘E-sağlık okuryazarlığı’’, ‘‘Sağlık okuryazarlık’’, ‘‘E Sağlık okuryazarlık’’ kelimeleri ve/veya anahtar kelimeleri kullanılarak 4-9 Ocak 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Taranan veri tabanında 478 kayıtlı lisansüstü teze ulaşılmıştır. Dahil etme ve dışlama kriterleri kapsamında 8 lisansüstü tez incelenmiştir. Lisansüstü tez çalışmalarının çoğunluğu (7 tez) yüksek lisans çalışmasıdır. Sadece bir çalışmanın deneysel tipte olduğu görülmüştür. İncelenen lisansüstü tezlerin daha çok tanımlayıcı, kesitsel ve ilişki arayıcı tipte (%87.5); en çok hemşirelik ana bilim dalında (%50) olduğu görülmüştür. Örneklem sayısı 114-1519 arasında değişmektedir. Son yıllarda sağlık okuryazarlığı kavramının hemşirelik araştırmalarının ilgi alanlarından biri olduğu, sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemek amacıyla ülkemizde hemşirelik alanında lisansüstü araştırma yapan hemşirelerin ilgisini çektiği ve buna yönelik çalışmalara önem verdikleri söylenebilir. Sağlık okuryazarlığı eğitimine yönelik tasarlanacak deneysel çalışmaların yaygınlaştırılması sağlık okuryazarlık düzeyinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

ABSTRACT

This study aimed to investigate trends in nursing theses focusing on the health literacy of middle and high school students in Türkiye. The Higher Education Council National Thesis Center database was searched using the keywords "health literacy", "e-health literacy", and using the keywords in Turkish. The search was conducted between January 4-9, 2024, and yielded 478 theses. After applying inclusion and exclusion criteria, 8 theses were included in the final analysis. The majority of the thesis studies (7 theses) were master's studies. Only one study was found to be experimental type. It was observed that the theses examined were mostly descriptive, cross-sectional and relationship-seeking type (87.5%) and mostly in the department of Nursing (50%). The sample size was generally between 114-1519. In recent years, it can be said that the concept of health literacy is one of the areas of interest in nursing research, and that nurses who conduct postgraduate research in the field of nursing in our country are interested in determining the level of health literacy and attach importance to studies on this subject. The dissemination of experimental studies to be designed for health literacy education will contribute to increasing the level of health literacy.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, hemşirelik, sağlık okuryazarlığı

Keywords: Adolescent, nursing, health literacy



Yazışma Adresi / Correspondence:
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği, KIRŞEHİR, TÜRKİYE
Tel / Phone: +905468768731
Geliş Tarihi / Received: 27.02.2024

İsmail UÇAR
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği, KIRŞEHİR, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: ismailucaryedek@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 21.06.2024

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağlık okuryazarlığı; genel okuryazarlık ile bağlantılı olup insanların yaşamları boyunca sağlık hizmetleriyle ilgili konularda karar verebilmeleri, sağlığı korumak ve geliştirmek, yaşam kalitelerini yükseltmek için sağlık ile ilgili bilgi kaynaklarına ulaşabilmeleri, ulaşılan kaynakları doğru olarak anlamaları ve değerlendirmeleri konularındaki kapasiteleridir” şeklinde tanımlanmaktadır (1). Başka bir tanıma göre sağlığın teşviki, geliştirilmesi, sürdürülmesi ve hastalıkların önlenmesi bakımından karar almak, bilgiye ulaşmak, ulaşılan bilgileri anlamak, uygulamak, değerlendirmek için bilgi, yetkinlik ve motivasyon olarak ele alınmaktadır (2,3).

Hızla değişen ve gelişen toplumlarda sağlık hizmetlerinin yeniliklerine uyum sağlamada, hizmet alan bireylerin sağlık okuryazarlık durumlarının önemli olduğu bilinmektedir (1). Sağlık hizmetlerini almak zorunda olan bireyler; hastalıkları ile oluşabilecek akut veya kronik durumlarda, karmaşık sağlık kavramları ile karşı karşıya kaldıklarında, karar almaları zorlaşabilmektedir. Bu karmaşık olaylara kişilerin düşük seviyede sağlık okuryazarlığı durumları da eklendiğinde durum daha zor olabilmektedir (4). Düşük seviyede sağlık okuryazarlık düzeyine sahip kişilerde gereksiz girişim ve tetkik yaptırma oranlarının daha yüksek olduğu bu nedenle sağlık giderlerinin arttığı, hastanede kalma süreleri uzarken iş gücü kayıplarında artışlara neden olduğu bilinmektedir (5). Sağlık okuryazarlığının yüksek olması, bireylerin hastalıklarının semptomlarını doğru yorumlamalarına ve bakım süreçlerini etkili bir şekilde yönlendirmelerine katkı sağlamaktadır (6). Hasta eğitimi ve etkili iletişim, hemşirelik mesleğinin temel unsurlarıdır. Bu nedenle, hemşirelik mesleği direkt hasta bakımı ve sağlık hizmetleri sunumunda, dolayısıyla sağlık okuryazarlığı ve bakım kalitesinin artırılmasında kritik bir rol oynamaktadır (7). Hemşireler bireylerin sağlık okuryazarlık düzeyini anlamak, sağlık okuryazarlığı düzeyini yükseltme çabasında olması gerekmektedir (8). Adölesan dönem büyüme ve gelişmenin devam ettiği, alışkanlıkların kazanıldığı ve kendi başına kararların verilmeye başlandığı önemli bir süreçtir. Bu sebeple adölesanların doğru ve güvenilir sağlık bilgilerine sahip olmaları, sağlık okuryazarlık düzeylerinin yükseltilmesi büyük önem taşımaktadır (5,9). Milli Eğitim Bakanlığı tarafından hazırlanan "Sağlık Okuryazarlığı Becerileri Etkinlik Kitabı," bu alanda önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir (10). Adölesanların sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemeye yönelik çalışmalar incelendiğinde, adölesanlar arasında düşük ve orta düzeyde sağlık okuryazarlığının yaygın olduğu dikkat çekmektedir (11-13). Düşük sağlık okuryazarlığı doğru

kaynaklardan doğru bilgilere ulaşmayı, anlamayı ve bu bilgileri kullanmayı zorlaştırmaktadır (9,14).

Uluslararası literatüre bakıldığında, 2019 yılında adölesanların sağlık okuryazarlık düzeyinin incelendiği bir çalışmada düşük ve orta sağlık okuryazarlık düzeyi; %87.2 ile en yüksek Almanya’da ve %61 ile en düşük Makedonya’da olduğu saptanmıştır (12). 2019’da Litvanya’da yapılan çalışmada adölesanların %82.6’sının düşük ve orta sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir (13). Ulusal çalışmalar incelendiğinde 2021 yılında Ayaz-Alkaya ve Kulakçı Altıntaş’ın yaptığı çalışmada adölesanlarla %84.8’inin (15), Ceylan ve arkadaşlarının çalışmasında %86.2’sinin (16) ve Öztürk ve Ayaz-Alkaya’nın çalışmasında %82.4’ünün düşük veya orta düzey sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (17).

Çalışmanın önemi, Türkiye’de hemşirelik alanında adölesanlarla ilgili sağlık okuryazarlığına yönelik yapılan lisansüstü tezlerin incelenmesiyle, bu alandaki bilgi birikiminin değerlendirilmesine katkı sağlamaktır. Bu çalışmada; hemşirelik alanında ortaokul ve lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı konusunda hemşireler tarafından yapılan lisansüstü çalışmalar incelenerek, sağlık okuryazarlık düzeyleri, konu alanları ve özellikleri belirlemek ve mevcut literatürdeki son beş yılda yapılan bilgi birikimini inceleyerek güncel sonuçları sunmak amaçlanmıştır. Bu çalışma hemşirelik alanında gerçekleştirilmiş ve incelenen çalışmalarda aşağıdaki araştırma sorularına yanıt aranmıştır:

1. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmaların konuları nelerdir?
2. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmaların amaçları nelerdir?
3. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmaların tipi nelerdir?
4. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmaların örneklem sayıları nelerdir?
5. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmalarında kullanılan veri toplama araçları nelerdir?
6. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmaların sonuçları nelerdir?
7. Adölesanların sağlık okuryazarlığı ile ilgili hemşirelik alanında yapılmış lisansüstü araştırmaların önerileri nelerdir?

Literatür inceleme çalışmasında, Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi (YÖKTEZ) veri tabanı (<https://tez.yok.gov.tr/> UlusalTezMerkezi/)

kullanılıp 2018-2023 yılları arasında yapılan hemşirelik alanında sağlık okuryazarlığı ile ilgili bütün lisansüstü tezler taranmıştır. Tarama Türkçe dilinde, anahtar sözcük olarak “sağlık okuryazarlığı”, “e-sağlık okuryazarlığı”, “sağlık okuryazarlık”, “e-sağlık okuryazarlık” kelimeleri ve/veya anahtar kelimeleri kullanılarak 4-9 Ocak 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olup tüm lisansüstü tezler taranmıştır. Taranan veri tabanında 478 kayıtlı lisansüstü teze ulaşılmıştır. Ulaşılan lisansüstü tezler dahil etme-dışlama kriterlerine göre değerlendirilmiş, kriterlere uymayan lisansüstü tezler çalışmaya alınmamıştır. Geriye kalan sekiz lisansüstü tez ayrıntılı olarak incelenmiştir (Şekil 1).

Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri:

- Hemşirelik alanında gerçekleştirilmesi,
- Tam metin erişime açık olması,
- Yayın dilinin Türkçe olması,
- 2018-2023 yılları arasında,
- Ortaokul ve lise öğrencileri ile yapılmış olmasıdır.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Başka disiplinler tarafından yapılmış olması,
- Çalışma tipinin metodolojik olması,
- Çalışmanın tekrar etmesidir (duplikasyon).

Araştırmanın Etik Yönü

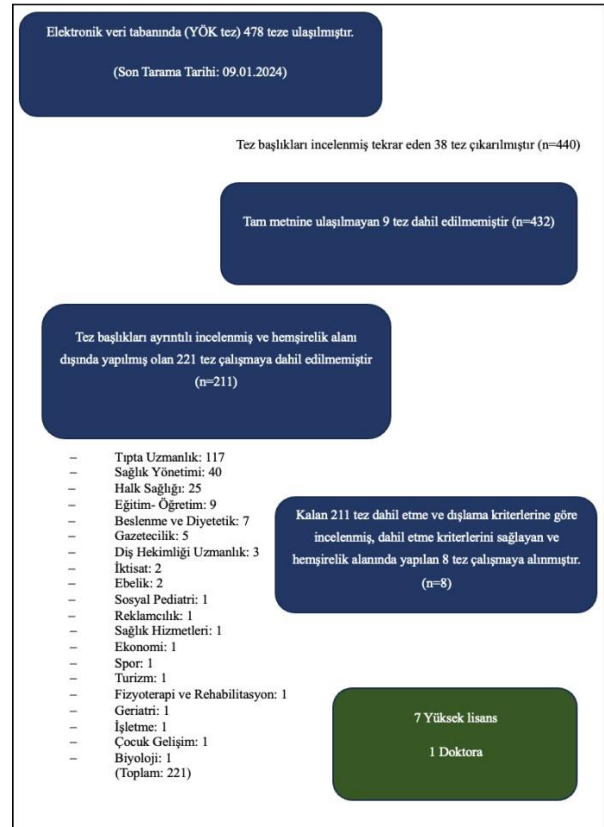
Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Ulusal Tez Merkezi veri tabanında yer alan lisansüstü tezlerde yazarlar YÖK Ulusal Tez Merkezi veri giriş formunu onaylayarak çalışmaların ulaşılabilir olmasına izin vermektedir. Bu doğrultuda veri tabanında erişime izin verilen lisansüstü tezler incelenmiştir. Bu çalışma literatür incelemesi olmasından kaynaklı etik kurul iznine gerek olmamaktadır.

Çalışmamız kapsamında hemşirelik alanında 2018-2023 yılları arasında ortaokul ve lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ile ilgili yapılmış olan sekiz lisansüstü tez incelenmiş, tipi, örneklem sayısı, yayın yılı, yapılan ana bilim dalı, örneklem gruplarına göre dağılımları verilmiştir (Tablo 1).

Ortaokul ve lise öğrencileri ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun yüksek lisans tezi olduğu belirlenmiştir. Yüksek lisans tezlerinin çoğunluğu tanımlayıcı (tanımlayıcı-kesitsel, tanımlayıcı-ilişki arayıcı) (%87.5), doktora tezinin deneysel (%12.5) olduğu görülmektedir. Yapılan lisansüstü tezlerin yıllara göre dağılımı incelendiğinde en çok 2021 yılında yapıldığı görülmektedir (%50). Örneklem sayısının büyük çoğunluğu 500-1000 arasında (%37.5) ve en çok hemşirelik ana bilim dalında (%50) yapıldığı saptanmıştır. Beş çalışmanın lise, üç çalışmanın ise ortaokul öğrencileri ile yapıldığı bulunmuştur. En fazla örneklem sayısı 1519 lise öğrencisiyle Çinkil’in yüksek

lisans çalışması, en az örneklem sayısı ise 114 ortaokul öğrencisiyle Dülger’in doktora çalışmasıdır (18,19). Çalışmaya dahil edilen sekiz lisansüstü tezlerin konu özelliklerine göre dağılımına bakıldığında; ortaokul öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ile sağlığı geliştirme, beslenme ve egzersiz davranışlarının incelendiği üç çalışmanın (%37.5), lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ile sağlık algısı, tutumu ve sağlıklı yaşam biçimi ile sağlık davranışları/yeme tutumları arasındaki ilişkinin incelendiği beş çalışmanın (%62.5) olduğu görülmektedir (Tablo 2).

Ortaokul ve lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ile ilgili yapılan lisansüstü tezlerin amacı, çalışmanın tipi, örneklem grubu ve sayısı, veri toplama araçları ve sonuç özelliklerine göre dağılımı Tablo 3’te incelenmiştir. Buna göre 2018-2023 yılları arasında incelenen ilk çalışmanın Karabacak tarafından gerçekleştirilen yüksek lisans çalışması olarak halk sağlığı hemşireliği ana bilim dalında; son lisansüstü tez ise Çinkil tarafından hemşirelik ana bilim dalında yapılan yüksek lisans çalışması olduğu saptanmıştır (18,20). Alanda bu konu ile ilgili ve bu popülasyonda yapılan tek doktora lisansüstü tezin ise Dülger tarafından halk sağlığı hemşireliği ana bilim dalında yapıldığı görülmüştür. Bu lisansüstü tezde ortaokul öğrencilerine eğitim verilip sonucuna bakılmıştır ve ilk eğitim beş haftada dört modül, ardından sonraki iki haftada iki hatırlatma eğitimi verilmiştir (19).



Şekil 1: PRISMA akış şeması. YÖK: Yüksek Öğretim Kurulu

Tablo 1: Lisansüstü tezlerin genel özelliklere göre dağılımı

Lisansüstü tezlerin bazı özelliklere göre dağılımı	Yüksek lisans		Doktora		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Araştırmanın tiplerine göre dağılımı						
Tanımlayıcı	3	42.8	0	0	3	37.5
İlişki arayıcı	1	14.3	0	0	1	12.5
Tanımlayıcı-kesitsel	1	14.3	0	0	1	12.5
Tanımlayıcı-ilişki arayıcı	2	28.6	0	0	2	25.0
Deneyssel	0	0	1	100.0	1	12.5
Toplam	7	100.0	1	100.0	8	100.0
Örneklem sayılarına göre dağılımı						
50≤n≤200	0	0	1	100	1	12.5
200<n≤500	2	28.6	0	0	2	25.0
500<n<1000	3	42.8	0	0	3	37.5
1000≤n	2	28.6	0	0	2	25.0
Toplam	7	100.0	1	100.0	8	100.0
Yayınlandıkları yıllara göre dağılımı						
2018	0	0	0	0	0	0
2019	1	14.3	0	0	1	12.5
2020	2	28.6	0	0	2	25.0
2021	3	42.8	1	100	4	50.0
2022	1	14.3	0	0	1	12.5
2023	0	0	0	0	0	0
Toplam	7	100.0	1	100.0	8	100.0
Yapıldığı ana bilim dalına göre dağılımı						
Hemşirelik ana bilim dalı	4	57.1	0	0	4	50.0
Çocuk sağlığı ve hastalıkları hemşireliği ana bilim dalı	1	14.3	0	0	1	12.5
Halk sağlığı hemşireliği ana bilim dalı	2	28.6	1	100	3	37.5
Toplam	7	100.0	1	100.0	8	100.0
Örneklem gruplarına göre dağılımı						
Ortaokul öğrencileri	2	28.6	1	100	3	37.5
Lise öğrencileri	5	71.4	0	0	5	62.5
Toplam	7	100.0	1	100.0	8	100.0

Tablo 2: Adölesanlara yönelik sağlık okuryazarlığı ili ilgili lisansüstü tezlerin konularına ilişkin veriler

Lisansüstü tezlerin konularına göre dağılımı	N	%
Ortaokul öğrencilerinde sağlık okuryazarlık düzeyi, sağlığı geliştirme davranışları arasındaki ilişki ve ilişkili etmenler	2	25.0
Ortaokul öğrencilerine verilen eğitimin beslenme ve egzersiz davranışlarına etkisi	1	12.5
Lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlık ve/veya e-sağlık okuryazarlık düzeyi, sağlık algısı, tutumu ve sağlıklı yaşam biçimi ve sağlık davranışları /yeme tutumları arasındaki ilişki	5	62.5
Toplam	8	100.0

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen lisansüstü tezlerin amacı, çalışmanın tipi, örneklem grubu ve sayısı, veri toplama araçları ve sonuç özelliklerine göre dağılımı

Yazar ve yıl/ Ana Bilim Dalı	Amaç/ Lisansüstü Tez Türü	Çalışma Tipi	Örneklem grubu ve sayısı	Kullanılan veri toplama araçları	Sonuç ve Öneriler
Karabacak F. (2019) Halk Sağlığı Hemşireliği	Lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlık düzeyini belirlemek. Yüksek Lisans	Tanımlayıcı çalışma	Ankara ili Çankaya ilçesinde bulunan üç lisedeki 816 öğrenci oluşturmaktadır.	Tanıttıcı Özellikler Formu Ergenlerde Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği	Öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyinin yetersiz-problemlili olduğu, kız öğrencilerin erkek öğrencilere oranla sağlık okuryazarlık düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Öğrencilerin sağlık okuryazarlığı konusunda bilinçlendirmek için eğitimlerin düzenlenmesi önerilmektedir.
Yulu N. (2020) Hemşirelik	Ergenlerde sağlık okuryazarlık düzeyini belirlemek ve belirlenen düzey ile sağlık algısı, sağlık tutumu, sağlıklı yaşam biçimi davranışı arasındaki ilişkiyi belirlemek. Yüksek Lisans	Tanımlayıcı çalışma	Ankara ilinin merkez ilçelerinde bulunan devlet liselerindeki 770 öğrenci oluşturmaktadır.	Sosyo-Demografik Veri Formu Sağlık Okuryazarlık Ölçeği (SOYÖ) Sağlık Tutum Ölçeği (STÖ) Sağlık Algısı Ölçeği (SAÖ) Sağlıklı Yaşam Biçim Davranışları Ölçeği II (SYBDÖ II)	14 yaşındaki ergenlerin sağlık okuryazarlık, sağlık tutum ve sağlık algısı düzeyi 15-18 yaşındaki ergenlerden; SOYÖ, STÖ, SYBDÖ II puan ortalamaları kadınların erkeklerden daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ergenlerin sağlık okuryazarlık düzeyleri arttıkça sağlık tutumu, sağlık algısı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları da arttığı bulunmuştur. Okul hemşirelerinin buldukları eğitim kurumundaki bireylerin sağlık okuryazarlık düzeyini tespit etmeleri ve varsa eksikliğe yönelik eğitim programları düzenlemeleri önerilmektedir.
Üçkuyu N. (2020) Halk Sağlığı Hemşireliği	Ortaokul öğrencilerinde sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili etmenleri incelemek. Yüksek Lisans	Tanımlayıcı çalışma	İzmir ili Buca ilçesinde bulunan dört ortaokuldaki (iki devlet ortaokulu, iki özel ortaokul) 431 öğrenci oluşturmaktadır.	Sosyodemografik Form Okul Çağındaki Çocuklar İçin Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği	Öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyleri orta düzeye yakın saptanmıştır. Bu değer de öğrencilerin okuryazarlık düzeyinin yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Sağlık okuryazarlığı düzeyini arttırmaya yönelik kanıt dayalı çalışma planlanması, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve sağlık algısını geliştirmek için ders müfredatlarına sağlık ile ilişkili dersler konulması önerilmektedir.

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen lisansüstü tezlerin amacı, çalışmanın tipi, örneklem grubu ve sayısı, veri toplama araçları ve sonuç özelliklerine göre dağılımı (devam)

Yazar ve yıl/ Ana Bilim Dalı	Amaç/ Lisansüstü Tez Türü	Çalışma Tipi	Örneklem grubu ve sayısı	Kullanılan veri toplama araçları	Sonuç ve Öneriler
Karagözlüoğlu M. (2021) Hemşirelik	Adölesanlarda sağlık okuryazarlığı ile sağlık davranışları arasındaki ilişkiyi belirlemek. Yüksek Lisans	İlişki arayıcı	İstanbul ili Anadolu Yakasında bulunan dört lisedeki 649 öğrenci oluşturmaktadır.	Sosyo-Demografik Soru Formu Adölesan Yaşam Biçimi Ölçeği II (AYB II) Okul Çağındaki Çocuklar İçin Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği	Öğrencilerin sağlık okuryazarlığının orta düzey olduğu bulunmuştur. Adölesanların sağlık okuryazarlık düzeyi arttıkça sağlık davranışlarının olumlu yönde arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Sağlık okuryazarlık düzeylerini arttırmaya yönelik müfredatla temel sağlık bilgilerini ve yaşam biçimi davranışlarını içeren ders eklenmesi ve sağlık eğitim programları önerilmektedir.
Özden S. (2021) Hemşirelik	Çorum il merkezinde son sınıf öğrencilerinin e-sağlık okuryazarlığı düzeyinin ve seçilmiş sağlık davranışlarını belirlemek. Yüksek Lisans	Tanımlayıcı-kesitsel	Çorum ilinin merkezindeki devlet liselerindeki 1349 lise son sınıf öğrencisi oluşturmaktadır.	Anket Formu e-Sağlık Okuryazarlığı ölçeği (eHEALS)	Öğrencilerin e-sağlık okuryazarlığı düzeyini düşük bulunmuştur. Düşük düzeydeki ebeveyn eğitimi, olumsuz sağlık algısı, bireysel düzeydeki sağlık davranışlarının uygulanmaması, yetersiz meyve ve sebze tüketimi vb. sağlık davranışları e-sağlık okuryazarlığı açısından risk oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır. Dijital okuryazarlığa yönelik farkındalık eğitimleri, ders müfredatlarına e-sağlık okuryazarlığına üzerine bilgi eklenmesi önerilmektedir.
Yurdakul S. (2021) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erken adölesan dönemindeki çocuklarda sağlık okuryazarlığı ile sağlığı geliştirme davranışları arasındaki ilişkiyi belirlemek. Yüksek Lisans	Tanımlayıcı-ilişki arayıcı	Konya ili Ereğli ilçe merkezinde bulunan kura ile belirlenen dört ortaokuldaki 405 öğrenci oluşturmaktadır.	Sosyodemografik Bilgi Formu Okul Çağındaki Çocuklar İçin Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Adölesan Sağlığı Geliştirme Ölçeği	Öğrencilerin orta düzeyde sağlık okuryazarlığına sahip oldukları ve yeterli okuryazarlık düzeyine sahip olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır. Erken adölesan dönemindeki çocukların sağlık okuryazarlığı düzeyi arttıkça sağlığı geliştirme davranışları da artmaktadır. Hemşireler tarafından adölesan dönemi çocuklar için sağlık okuryazarlığı ve sağlığı geliştirme davranışlarını arttırmaya yönelik müdahaleler önerilmektedir.

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen lisansüstü tezlerin amacı, çalışmanın tipi, örneklem grubu ve sayısı, veri toplama araçları ve sonuç özelliklerine göre dağılımı (devam)

Dülger H. (2021) Halk Sağlığı Hemşireliği	Adölesan dönemde sağlık okuryazarlığı temelli web tabanlı eğitim programının beslenme ve egzersiz davranışlarına etkisinin belirlenmek. Doktora	Randomize Kontrollü Deneysel Çalışma Eğitim öncesi öğrencilere ön test uygulanmıştır. Ön test verileri toplandıktan sonra web tabanlı eğitim programı başlatılmıştır. Çeşitli modüllerle beş haftalık eğitim ilerlemiştir. İkinci test verileri toplanmıştır. Pekiştirme modülleri ile eğitim tamamlanmıştır. Eğitimin tamamlanmasından 1 ay sonra son test uygulanmıştır.	Bartın ilinde bulunan ortaokuldaki 155 öğrenci (müdahale:77, kontrol:78) ile planlanmıştır. Eğitim devam ederken 41 öğrenci kendi istediği ile ayrılarak 114 öğrenci (müdahale: 42, kontrol:72) ile tamamlanmıştır.	Kişisel Bilgi Formu Okul Çağındaki Çocuklar İçin Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Adölesan Sağlığı Geliştirme Ölçeği	Müdahale ve kontrol grubu arasında sağlık okuryazarlığı, beslenme ve egzersiz davranışları ön test bakımından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. İkinci değerlendirmede müdahale grubunun sağlık okuryazarlığı ve beslenme davranışlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, egzersiz davranışları puan ortalaması açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Son değerlendirmede müdahale grubunun sağlık okuryazarlığı ve beslenme davranışları puan ortalamalarının kontrol grubuna göre arttığı, egzersiz davranışları açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Adölesanlara sağlıklı beslenme ve egzersiz gibi davranışların kazandırılmasına yönelik web tabanlı eğitimler yaygınlaştırılması ve adölesanların sağlık okuryazarlık düzeylerinin geliştirilmesi önerilmektedir.
Çinkil Z. (2022) Hemşirelik	Adölesanların sağlık okuryazarlık düzeyleri ve yeme tutumları arasındaki ilişkinin belirlemek. Yüksek Lisans	Tanımlayıcı-ilişki arayıcı	Ordu ilinin Ünye ilçesinde bulunan dört lisedeki 1519 öğrenci oluşturmaktadır.	Kişisel Bilgi Formu Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği (TSOY-32) Yeme Tutum Testi (YTT-26)	Adölesanların çoğunluğunun yeterli sağlık okuryazarlık düzeyine ve normal yeme tutumuna sahip olduğu belirtilmiştir. Yaş düzeyi arttıkça sağlık okuryazarlığı ve yeme tutumu puanlarının arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ders müfredatına sağlık okuryazarlığına yönelik öğretici ve geliştirici konu başlıklarına yer verilmesi ve sağlık okuryazarlığına yönelik öğretici ve geliştirici eğitimler önerilmektedir.

Dülger'in çalışmasında eğitim bir web sitesi tasarlanarak altı modül şeklinde hazırlanmıştır. Hazırlanan modüller; ilk hafta "Modül 1. Adölesan Dönem", ikinci hafta "Modül 2. Sağlık Okuryazarlığı", üçüncü hafta "Modül 3. Beslenme", beşinci hafta "Modül 4. Fiziksel Aktivite", son iki haftaysa "Modül 5. Ne Yediğimi Biliyorum Sağlıklı Besleniyorum" ve "Modül 6. Hareket Et-Mutlu Hisset" uygulanmıştır. Eğitim öncesi öğrencilere ön test uygulanmış ardından beş haftalık eğitim verilmiştir. Verilen eğitimin ardından ikinci test uygulanmıştır. Son iki eğitim modülü de verildikten bir ay sonra son test uygulanmıştır. Dülger'in çalışmasının ikinci değerlendirmesinde müdahale grubunun sağlık okuryazarlığı ve beslenme davranışlarının anlamlı olarak arttığı, egzersiz davranışları puan ortalaması açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Son değerlendirmede müdahale grubunun sağlık okuryazarlığı ve beslenme davranışları puan ortalamalarının kontrol grubuna göre arttığı, egzersiz davranışları açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (19). Karabacak'ın yaptığı lisansüstü tez çalışmasında lise öğrencilerinin %30.8'inin sağlık okuryazarlık düzeyi yetersiz bulunmuştur (20). Yulu'nun çalışmasında ise ergenlerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin artmasıyla birlikte sağlık tutumu, sağlık algısı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının da arttığı gözlemlenmiştir (21). Karagözoğlu'nun araştırmasında öğrencilerinin %61.9'unun sağlık okuryazarlık düzeyinin orta düzeyde olduğu ve bu düzeyin artmasıyla sağlık davranışlarının olumlu yönde arttığı belirlenmiştir (22). Özden'in çalışmasında öğrencilerin %45.6'sının e-sağlık okuryazarlık düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir (23). Çinkil'in çalışmasında ise öğrencilerin %31.3'ünün yeterli sağlık okuryazarlık düzeyine ve normal yeme tutumuna sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (18).

Üçkuyu'nun çalışması ortaokul öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı düzeyi ve ilişkili etmenleri incelemek amacıyla yapılmıştır. Öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyi yeterli olmadığı belirtilmiştir (24). Yurdakul'un çalışmasında sağlık okuryazarlığı ile sağlığı geliştirme davranışları arasındaki ilişki incelemiştir. Sağlık okuryazarlık düzeylerinin orta düzeyde olduğu ve sağlık okuryazarlık düzeyi arttıkça sağlığı geliştirme davranışlarının da arttığı bulunmuştur (25).

Hemşirelik alanında sağlık okuryazarlığı konusunda ortaokul ve lise öğrencilerine yönelik yapılan lisansüstü tezler yapılan konu özelliklerine göre üç başlık altında incelenmiş ve ilgili lisansüstü tezler üç başlıkta tartışılmıştır.

Ortaokul Öğrencilerinin Sağlık Okuryazarlık Düzeyi, Etkileyen Etmenler ve İlişkili Faktörler

Hemşirelik alanında ortaokul öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ve ilişkili faktörlerini inceleyen iki

lisansüstü tez çalışması yer almaktadır. Üçkuyu'nun ortaokul öğrencilerinde sağlık okuryazarlık düzeyi ve ilişkili etmenleri incelemek amacıyla yapmış olduğu çalışmada öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyinin yetersiz olduğu saptanmıştır (24). Yurdakul'un çalışmasında ise öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyi orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada sağlığı geliştirme ölçeğinden aldıkları puanlar yükseldikçe sağlık okuryazarlığı ölçeğinden alınan puanların da yükseldiği bulunmuştur (25). Denктаş'ın Manisa'da yaptığı çalışmada sağlık okuryazarlığı orta düzeyde bulunmuştur (26). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyi %60, Litvanya'da yapılan çalışmadaysa öğrencilerin %70.5'inin sağlık okuryazarlığının orta düzeyde olduğu belirtilmiştir (12,13). Literatürde adölesanlarla yapılan çalışmalarda %48 ile %85.6 arasında değişen oranlarda yetersiz sağlık okuryazarlık düzeyinin olduğu saptanmıştır (27-29). İncelenen lisansüstü tez çalışmalarının sağlık okuryazarlık ile ilgili bulguları ulusal ve uluslararası literatürdeki çalışma bulguları ile benzer olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar öğrencilerin özellikle bu konularda sağlık eğitimine ve danışmanlığına ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Her iki çalışmada da sağlık okuryazarlık düzeylerinin yetersiz/orta seviyede olması öğrencilere sağlık okuryazarlığı hakkında verilen eğitimlerin kapsamının artırılması gerekliliğini düşündürmektedir. Aynı zamanda düşük sağlık okuryazarlığına sahip öğrencilerin ebeveynlerinin sağlık okuryazarlığı hakkında bilgilendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca internet ve diğer kaynaklardan doğru ve yeterli bilgiyi edinemedikleri gibi sebeplerden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Öğrencilerin sağlık okuryazarlığının düşük olmasında teknolojin de yerinin olduğu düşünülebilir. Okul hemşireleri tarafından sağlık okuryazarlığı düzeyini arttırmak için yapılacak programlarda bu konulara ağırlık verilmesi önerilir.

Lise Öğrencilerinin Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi, Etkileyen Etmenler ve İlişkili Faktörler

Lisansüstü hemşirelik alanında lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ve ilişkili faktörlerinin incelendiği beş lisansüstü tez çalışması bulunmaktadır. Lise öğrencileri ile yapılan lisansüstü tezlerde sağlık okuryazarlık düzeyinin %8.3-45.6 arasında değiştiği ve incelenen beş lisansüstü tezin sonuçlarına göre öğrencilerin çoğunluğunun yetersiz, problemlili, sınırlı okuryazarlık düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Kırşan ve Özcan'ın yapmış olduğu çalışmada öğrencilerin %89'unun yetersiz sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olduğu, Şimşek'in çalışmasında öğrencilerin genel sağlık okuryazarlık düzeylerinin yetersiz düzeyde olduğu bulunmuştur (30,31). Ran ve Wang'ın çalışmasındaysa katılımcıların %25.5'inin yetersiz

sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (27). Ulusal ve uluslararası literatür incelendiğinde adölesanların sağlık okuryazarlık düzeyleri arasında benzerlik bulunmaktadır. Benzer sonuçların ortaya çıkmasında eğitim düzeyinin, yaş grubunun benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlık okuryazarlığının artmasıyla birlikte sağlık tutumları, sağlık algısı, sağlıklı yaşam biçimleri, sağlığı geliştirme davranışlarının arttığı bulunmuştur (21,22). Chisolm ve arkadaşları tarafından sağlık okuryazarlık düzeyi ile alkol kullanımı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada sağlık okuryazarlık düzeyi düşük olan ergenlerin alkol kullanım miktarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (32). Ran ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan 12-15 yaş arasındaki ergenlerin yaşam kalitesi ile sağlık okuryazarlık düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada sağlık okuryazarlık düzeyi düşük olan ergenlerin yaşam kalitesi puan ortalamasının daha düşük olduğu bildirilmiştir (27). Öztürk ve Alkaya'nın (2020) çalışma bulguları sağlık okuryazarlığı ile sağlığı geliştirme davranışları arasında pozitif ilişki olduğunu; adölesanların sağlık okuryazarlığı arttıkça sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının arttığını göstermiştir (17). Park ve arkadaşları sağlık okuryazarlığı düşük olan lise öğrencilerinin sağlıksız beslendiğini, fazla kilolu olduğunu ve daha fazla riskli davranışlara katılma eğilimli olduğunu bulmuştur (29). Çalışmaya dahil edilen lisansüstü tezler incelendiğinde çalışmalarının bulguları literatür bilgileriyle aynı doğrultudadır. Adölesanların sağlık okuryazarlığının sağlık tutumlarını, sağlık algısını, sağlıklı yaşam biçimi ve sağlığı geliştirme davranışlarını olumlu etkilediği görülmektedir. Eğitim kurumları; sağlık okuryazarlığı yükseltmek için adölesanların temel okuryazarlık becerilerin geliştirilmesinde yeterli donanım sistemleri oluşturabilirler. Bu nedenle adölesanların sağlık okuryazarlık düzeylerinin artırılması için çaba gösterilmelidir. Öğrencilere ve ebeveynlerine yönelik sağlık okuryazarlığı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları, sağlık algısı ve tutumları ile ilgili verilecek eğitimlerin öğrencilerin bu davranış, algı ve tutumlarını geliştirmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Öğrencilere Verilen Eğitimin Sağlık Okuryazarlık Davranışlarına Etkisi

Yapılan deneysel çalışmada, web tabanlı verilen eğitim programı sonrası müdahale grubunun sağlık okuryazarlığı puan ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur. Bu sonuç sağlık okuryazarlığı temelli web tabanlı eğitim programının sağlık okuryazarlık düzeylerini yükseltmede etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir (19). Adölesanlarda sağlık okuryazarlığını yükseltmeye yönelik Buhr ve arkadaşları tarafından yapılan bir müdahale çalışmasında, okul hemşireleri tarafından 9-

12 ay boyunca okullarda verilen hem temel bakım hem de sağlık eğitiminden sonra düşük ve orta sağlık okuryazarlık düzeyine sahip bireylerin oranı %17.9'dan %14.9'a düştüğü saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada hemşirelik öğrencilerine yönelik teorik eğitim sonrası sağlık okuryazarlık düzeyinin arttığı görülmüştür (11). Adölesanların e-sağlık okuryazarlık düzeylerini arttırmaya yönelik yapılan web tabanlı eğitim çalışmasında, katılımcıların e-sağlık okuryazarlık düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (33). Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesinde sağlık eğitiminin etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir (11). Adölesanların beslenme davranışlarını geliştirmeye yönelik gerçekleştirilen bir müdahale çalışmasında, adölesanların sağlık geliştirme eğilimlerine web tabanlı sağlık eğitimi ve danışmanlığın etkisi araştırılmış, bunun sonucunda müdahale sonrasında adölesanların beslenme alışkanlıklarında olumlu bir değişim gözlemlenmiştir (33). Shapu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada adölesanlara verilen sağlık eğitimlerinin, sağlıklı beslenme, bilgi, tutum ve uygulamalarını önemli ölçüde geliştirdiği bulunmuştur (34). Yapılan çalışmaların sonucunda verilen eğitimin etkili olduğu ve eğitim sonrası sağlık okuryazarlık düzeyi değerlendirildiğinde eğitimin hedefine ulaştığı görülmektedir. Dülger'e ait incelenen lisansüstü tez çalışmasının bulguları literatür bilgileriyle örtüşmektedir. Sağlık okuryazarlığı temelli web tabanlı eğitimle birlikte öğrencilerin beslenme davranışı puan ortalamaları artmıştır (19). Tüm bu sonuçlardan dolayı adölesan dönemde sağlık okuryazarlık düzeyini yükseltmeye yönelik müdahale çalışmalarının artırılmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Hemşireler, adölesanlara sağlık eğitimi ve danışmanlık hizmetleri sunarak sağlık okuryazarlığının geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilirler. Sağlık okuryazarlık düzeyini yükseltmede hemşirelerin eğitici, danışman ve araştırmacı rolünün de adölesanlara rehber olabileceği düşünülebilir.

Hemşirelik alanında ortaokul ve lise öğrencileri ile sağlık okuryazarlığına yönelik yapılan lisansüstü tez çalışmalarının incelenmesi sonucunda; az sayıda çalışmanın yapıldığı, lisansüstü tezlerin büyük çoğunluğunun yüksek lisans, bir tanesinin doktora tezi olduğu, öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin genel olarak orta düzeyde olduğu ve/veya yeterli olmadığı saptanmıştır. Öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyleri arttıkça, sağlık tutumları, sağlık algıları ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları da olumlu yönde artmaktadır.

– Yüksek lisansta daha çok tanımlayıcı-ilişki arayıcı-kesitsel çalışma olduğu, doktora çalışmasının ise deneysel türde yapıldığı görülmüştür.

- Lisansüstü tezlerin daha çok hemşirelik ana bilim alanında; lise öğrencileri ile yapıldığı gözlenmiştir.
- Sadece bir çalışmada eğitim verilip sonucu gözlenmiştir.

Lisansüstü tezlerin incelenmesiyle ortaya çıkan sonuçlar doğrultusunda;

- Bir doktora tezinde verilen eğitimin öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyini arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle okullarda planlanacak yeni eğitimlerle öğrencilerin genel sağlık okuryazarlık düzeyinin yükseltilmesi önemlidir.

Okul hemşireleri tarafından sağlık okuryazarlığı ve sağlığı geliştirme programları düzenlenmelidir. Adölesanlarda sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi ve sağlıklı yaşam biçimi davranışların kazandırılması amacıyla, okul hemşireleri öncü bir rol üstlenmeli; eğitim kurumlarında eğitici, danışman ve araştırmacı rollerini etkin bir şekilde yerine getirmelidir. Adölesanların sağlık okuryazarlık düzeylerini arttırmaya ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının geliştirmeye odaklanan çeşitli müdahalelerin etkinliğini değerlendiren daha fazla deneysel çalışmalar planlanmalıdır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oran Beyanı: Fikir/Kavram: İÜ, EA; Tasarım: İÜ, EA; Denetleme/Danışmanlık: EA; Veri Toplama ve/veya İşleme: İÜ, EA; Analiz ve/veya Yorum: İÜ, EA; Kaynak Taraması: İÜ,EA; Makalenin Yazımı: İÜ, EA; Eleştirel İnceleme: EA; Kaynaklar: İÜ, EA.

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

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). World Health Statistic 2013. Erişim tarihi: 09.01.2024: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564588>.
2. Quaglio G, Sørensen K, Rübig P, Bertinato L, et al. Accelerating the health literacy agenda in Europe. *Health Promot Int*. 2017;32(6):1074-1080.
3. Cajita MI, Denhaerynck K, Dobbels F, et al. Health literacy in heart transplantation: Prevalence, correlates and associations with health behaviors-Findings from the international bright study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(3):272-279.
4. Barbara Summers M, Joanne Watson M. Educating nursing students about health literacy: From the classroom to the patient bedside. *OJIN*. 2010;15(3):1E.
5. Çopurlar Kendir C, Kartal M. What is Health Literacy? How to measure it? Why is it important? *Turkish J Fam Med Primary Care*. 2016;10(1):40-45.
6. Aronis KN, Edgar B, Lin W, Martins MAP, Paasche-Orlow MK, Magnani JW. Health literacy and atrial fibrillation: Relevance and future directions for patient-centred care. *Eur Cardiol*. 2017;12(1):52-57.
7. Mayer G, Villaire M. Health literacy: An opportunity for nurses to lead by example. *Nurs Outlook*. 201;59(2):59-60.
8. Masoompour M, Targari B, Ghazanfari Z. Investigating the relationship between health literacy, self-efficacy, and self-care behaviors in patients with diabetes. *Int J Evid Based Healthc*. 2017;7(3):17-25.
9. Ghanbari S, Ramezankhani A, Montazeri A, Mehrabi Y. Health Literacy Measure for Adolescents (HELMA): Development and psychometric properties. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149202
10. Sağlık Okuryazarlığı Becerileri Etkinlik Kitabı. Ankara. MEB, 2023. [güncellenmiş 24.05.2024]. Erişim: <https://ogmmateryal.eba.gov.tr/kitap/okuryazarlik-becerileri/saglik-okuryazarligi/saglik-okuryazarligi.pdf>.
11. Akca A, Ayaz-Alkaya S. Effectiveness of health literacy education for nursing students: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract*. 2021;27(5):e12981.
12. Paakkari L, Torppa M, Välimaa R, Villberg J, Ojala K, Tynjälä J. Health asset profiles and health indicators among 13-and 15-year-old adolescents. *Int J Public Health*. 2019;64(9):1301-1311.
13. Sukys S, Trinkuniene L, Tilindiene I. Subjective health literacy among school-aged children: First evidence from Lithuania. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3397.
14. Çınar S, Ay A, Boztepe H. Çocuk sağlığı ve sağlık okuryazarlığı. *Sağlıkta Performans ve Kalite Derg*. 2018;14(2):25-39.
15. Ayaz-Alkaya S, Kulakçı-Altıntaş H. Nutrition-exercise behaviors, health literacy level, and related factors in adolescents in Turkey. *J Sch Health*. 2021;91(8):625-631.
16. Ceylan D, Akan-Celen F, Özkan S, Aycan Z. Promoting adolescent health: Health literacy, self-efficacy and internet use. *Turk J Pediatr*. 2022;64(1):110-121
17. Öztürk FO, Ayaz-Alkaya S. Health literacy and health promotion behaviors of adolescents in Turkey. *J Pediatr Nurs*. 2020;54:e31-e35.
18. Çinkil Z. Adölesanların sağlık okuryazarlığı düzeyleri ile yeme tutumları arasındaki ilişki (tez). Ordu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü; 2022.
19. Dülger H. Adölesan dönemde sağlık okuryazarlığı temelli web tabanlı eğitimin beslenme ve egzersiz davranışlarına etkisi (tez). Bartın. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
20. Karabacak F. Lise Öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı (tez). Ankara. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
21. Yulu N. Ergenlerin sağlık okuryazarlığı ile sağlık algısı, tutumu ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi (tez). Ankara. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
22. Karagözoğlu M. Adölesanlarda sağlık okuryazarlığı ile sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişkinin belirlenmesi (tez). İstanbul. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
23. Özden S. Çorum il merkezinde lise son sınıf öğrencilerinde e-sağlık okuryazarlığı düzeyi ve seçilmiş sağlık davranışları (tez). Çorum. Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
24. Üçkuyu N. Ortaokul öğrencilerinde sağlık okuryazarlığı düzeyi ve etkili etmenler (tez). İzmir. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
25. Yurdakul S. Erken adölesanlarda sağlık okuryazarlığının sağlığı geliştirme davranışları ile ilişkisi (tez). Konya. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
26. Denkaş K. Kırsal kesimde ilköğretim son sınıf öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı ve e-sağlık okuryazarlığı (tez). Manisa. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.

27. Ran M, Peng L, Liu Q, Pender M, He F, Wang H. The association between quality of life (QOL) and health literacy among junior middle school students: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1183.
28. Koçak K. Ergenlerde sağlık okuryazarlığı ile riskli sağlık davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Mevlana Tıp Bilimleri*. 2022;2(3):112-119.
29. Park A, Eckert TL, Zaso MJ, Scott-Sheldon LA, et al. Associations between health literacy and health behaviors among urban high school students. *J Sch Health*. 2017;87(12):885-893.
30. Kırşan M, Özcan BA. Adölesanlarda sağlık okuryazarlığı ve beslenme okuryazarlığının diyet kalitesine etkisi. *Avrupa Bilim Teknoloji Derg*. 2021;(27):532-538.
31. Şimşek T. Kayseri ilindeki lise öğrencilerinin sağlık okuryazarlık düzeylerinin belirlenmesi ve etkileyen faktörlerin saptanması. *Sağlık Bilimlerinde Eğitim Derg*. 2019;2(1):43-52.
32. Chisolm DJ, Manganello JA, Kelleher KJ, Marshal MP. Health literacy, alcohol expectancies, and alcohol use behaviors in teens. *Patient Educ Couns*. 2014;97(2):291-296.
33. Coşkun S, Güvenç G, Bebiş H. Effectiveness of web-based health education and consultation on health promotion behaviors of adolescents. *Gulhane Med JI*. 2020;61(4):139-146.
34. Charles Shapu R, Ismail S, Ahmad N, Lim PY, Abubakar Njodi I. Systematic review: Effect of health education intervention on improving knowledge, attitudes and practices of adolescents on malnutrition. *Nutrients*. 2020;12(8):2426.

İMİDAZOPİRİDİN TÜREVLERİNİN KANSER HÜCRE SİNYALİNDEKİ ETKİLERİ

Effects of Imidazopyridine Derivatives on Cancer Cell Signaling

Hazal CEYLAN¹ Erkan YURTCU¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapötiklerin etkinliklerinin sınırlı olması yeni ajanların keşfini gerektirmektedir. İmidazopiridin iskelesine sahip bileşikler çeşitli kimyasal modifikasyonlara açık olması sebebiyle yeni ajanların geliştirilmesi için umut verici potansiyele sahiptir. Hücre içi sinyal yolları normal hücre fiziolojisinde gerekli olup bozuklukları kanser dahil çok sayıda hastalığın patogeneğinde rol oynar. Çok sayıda çalışma ile imidazopiridinlerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik ve apoptotik özellikleri gösterilmiş olsa da sınırlı sayıda çalışma bu bileşiklerin sinyal yolları üzerindeki etkilerini araştırmayı hedeflemiştir. Elde edilen veriler bu grup bileşiklerin sinyal yolları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, imidazopiridin, sinyal

ABSTRACT

The limited effectiveness of conventional chemotherapeutics used in cancer treatment requires the discovery of new agents. Compounds with imidazopyridine scaffolds have promising potential for the development of new agents because they are open to various chemical modifications. Intracellular signaling pathways are essential in normal cell physiology, and their defects play a role in the pathogenesis of many diseases, including cancer. Although numerous studies have demonstrated the cytotoxic and apoptotic properties of imidazopyridines on cancer cells, a limited number of studies have aimed to investigate the effects of these compounds on signaling pathways. Obtained data show that this group of compounds is effective on signaling pathways.

Keywords: Cancer, imidazopyridine, signaling



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905335735434

Geliş Tarihi / Received: 18.04.2024

Dr. Erkan YURTCU

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

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

Kabul Tarihi / Accepted: 21.05.2024

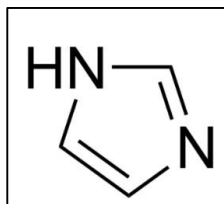
GİRİŞ

Kanser hem çevresel hem de genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı karmaşık bir hastalıktır. Dünya çapında kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre, 2020 yılında dünya çapında tahminen 19.3 milyon yeni kanser vakası (18.1 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) ve neredeyse 10 milyon kanser ölümü (melanom dışı cilt kanseri hariç 9.9 milyon) meydana gelmiştir (1). Son on yılda kanserin görülme sıklığı ve ölüm oranı endişe verici oranda artmıştır (2). Kanser tedavisinde kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi temel klinik yaklaşımlardır ve kemoterapi en pratik yöntemdir. Bu nedenle, çeşitli kanser türlerini farklı mekanizmalar yoluyla tedavi etmek için çok sayıda kemoterapötik ilaç kullanılmaktadır.

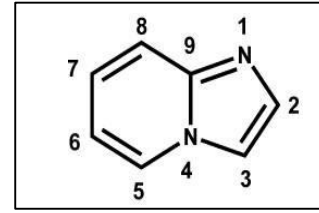
Konvansiyonel kemoterapötiklerin etkinliğine rağmen çok sayıda yan etkiye sahip olması, yüksek toksisite düzeyleri ve zamanla ilaç ya da ilaçlara karşı gelişen direnç, araştırmacıları yan etkileri daha az, daha seçici, hastalığın yayılmasını daha fazla önleyebilen ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilir bileşikler keşfetmeye ve geliştirmeye yöneltmiştir. Bu sebeple yeni tür imidazol iskeletine sahip heterosiklik bileşiklerin sentezi önemli bir potansiyele sahiptir (2).

1. İmidazopiridin iskeleti ve tıbbi açıdan önemi

İçerisinde özellikle nitrojen atomu taşıyan heterosiklik bileşikler yüzyılı aşkın bir süredir organik kimyanın ilgi çekici moleküllerinden olmuştur (3). 1840'lı yıllarda keşfedilen imidazol (1,3-diaza-2,4-siklopentadien) $C_3N_2H_4$ kapalı formülüne sahip olup 1 ve 3 pozisyonlarda iki adet azot atomu içerir. Molekül düzlemsel yapıdadır ve beş üyeli aromatik bir halkadır (Resim 1) (4). Elektronca zengin olan azol ailesinin bir üyesi olan imidazol hem proton alıcısı hem de vericisi olarak hareket edebilir. Proteinlere zayıf etkileşimlerle bağlanabilmesine ek olarak biyolojik sistemlerde iyon-dipol, katyon- π , π - π etkileşimleri, van der Waals etkileşimleri yapabilir. Bu yolla hedef-ilacı etkileşimlerinde birçok farklı türde bağ yapabilir (5). İmidazol halkası, birçok önemli doğal üründe bulunur. Klinikte sıklıkla kullanılabilmesinden dolayı ilgi çekici birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin yapısına katılır. İmidazo [1,2-a] piridinlerin (Resim 2) bu ayrıcalıklı yapısına yönelik farklı sentetik stratejiler geliştirilmektedir. Bunlar, yoğunlaşma, çok bileşenli, oksidatif bağlanma, tandem reaksiyon, amino oksijenasyon, hidroaminasyon reaksiyonu vb. gibi bazı alt kategorilere ayrılmıştır (6).

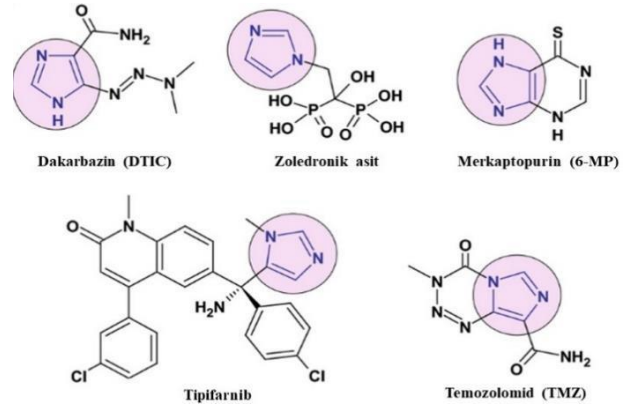


Resim 1: İmidazol (1,3-diaza-2,4-siklopentadien)



Resim 2: İmidazo [1,2-a] piridinlerin yapı iskelesi

Bir imidazol türevi olan imidazopiridin yapı iskelesi çok sayıda ticari ilaç formülasyonunda ve ilaç adaylarında sıklıkla bulunması nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir ilgi görmüştür. İmidazoller antikanser, antifungal, antiviral, antibakteriyel, antitüberküloz, antiparaziter, antiinflamatuar, antinöropatik, antiobezite ve antihipertansif gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere ve diğer tıbbi özelliklere sahiptir (7-18). Halen klinikte çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan dakarbazin, zoledronik asit, merkaptopurin, tipifarnib, temozolomid vb. imidazol türevi ilaçlardır (Resim 3). Bu moleküller kanseri kontrol etme konusunda dikkate değer farmasötik potansiyele sahip olup etkinliklerinin artırılması ve yan etkilerin azaltılması için yoğun çalışmalar devam etmektedir (19).



Resim 3: Dakarbazin, zoledronik asit, merkaptopurin, tipifarnib, temozolomid (19)

İmidazopiridinler, kanser hücrelerinin düzgün çalışması ve çoğalması için gerekli olan birçok hücresel yolu etkileme yeteneğine sahiptir. Bu yüzden potansiyeli yüksek, değerli, antikanser ajanlar olarak kabul edilmektedirler. İçerisinde bizim de bulunduğumuz çok sayıda araştırma grubu bu bileşiklerin antikanser özelliklerini değişik açılardan değerlendirmiştir (20,21). Bu derlemede imidazopiridin iskeletine sahip çeşitli bileşiklerin gösterdiği antikanser etkinlikler değerlendirilecektir. Bu amaçla kanser hücrelerinde etkili olan sinyal yollarının genel özellikleri tartışılarak bu yollar üzerinde etkili olan imidazopiridin bileşiklerine ilişkin sonuçları yayımlanmış çalışmalara toplu bir bakış atılması amaçlanmıştır. Metin içerisinde adı geçen bileşiklerin kimyasal formülleri, hangi hücre hatlarında denendiği ve etkilediği sinyal yolu ayrıca bir tablo halinde sunulmuştur.

Tablo: İmidazopiridin bileşik iskeleleri, kanser tipleri ve sinyal yolları

Bileşik adı/ Kimyasal formül	Hücre dizisi	Sinyal yolağı	Referans
7d-1-Benzyl-5-bromo-3-(2-(4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)hydrazono)indolin-2-one	MCF7 A549	EGFR VEGFR-2	(8)
6a-2-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)one10-3-(2-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one (10a)	MCF7	EGFR HER2	(28)
IMPA-2-2-Amino-4-(p-toyl)-4H-pyrano[2',3':4,5]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonitrile	A549	P38MAPK	(29)
IMPA-6- 2-Amino-4-(4-fluorophenyl)-4H-pyrano[2',3':4,5]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonitrile	Hep3B	PI3K/Akt/mTor	(35)
DZW310 (6-(5-((2,4-difluorophenyl)sulfonamido)-6-methoxy-pyridin-3-yl)-N-(3-fluoro-4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide)	HepG2 MHCC97	AKT/mTOR	(9)
6-3-[(4-Chlorophenyl)diazenyl]- 2,7- dimethylimidazo[1,2-a]pyridine	WM115	ERK1/	(38)
IP-Se-06 (3-(2-methoxyphenyl)selanyl)-7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine	HepG2	PI3K/Akt/mTor	(37)
IP-Se-06 (3-(2-methoxyphenyl)selanyl)-7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine	A172	PI3K/Akt/mTor	(39)
35-4-Fluoro-N-(2-methoxy-5-(6-methyl-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)pyridin-3-yl)benzenesulfonamide	T47D MCF7	STAT3	(45)
HS-146-2,4-difluoro-N-(5-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridin- 6-yl)pyridin 3-yl) benzenesulfonamide	MCF7	STAT3	(7)
3f (1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine)	MCF7 T47	STAT3	(46)
DIP-2-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-1-(3-(2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-(3-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)ethanone	MCF7 T47D BT-474 SK-BR-3	STAT3	(46)
39-N-(1,1-dioxidobenzo[b]thiophen-6-yl)-2-(7-methoxy-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide	MDA-MB231-417	STAT3	(46)
C188-N-(1',2-Dihydroxy-1,2'-binaphthalen-4'-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide	HCC70 MDA-MB-468 MDA-MB-231	Wnt/β-katenin	(49)
CG0009-2-(4-((2-(diethylamino)ethyl)(methylamino)phenyl)-N-(4-methylpyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxamide	MCF7 HS578T MDA-MB-435 MDA-MB-231 NCI/ADR-RES BT549 HCT-116	GSK3	(50)

A172; Glioblastoma, A375; Melanoma, A549; Akciğer, BT-474; Meme, BT549; Meme, HCC70; Meme, HCT-116; Kolon, Hep3B; Hepatosellüler, HepG2; Hepatosellüler, HS578T; Meme, MCF7; Meme, MDA-MB-231; Meme, MDA-MB231-4175; Meme, MDA-MB-435; Meme, MDA-MB-468; Meme, MHCC97; Hepatosellüler, NCI/ADR-RES; Meme, SK-BR-3; Meme, T47; Meme, T47D; Meme, WM115; Melanoma

2. Kanser gelişimine önemli sinyal yolları ve imidazopiridinlerin etkileri

a. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör (EGFR) yolağı

İnsanlarda, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) içeren ErbB/HER protein-tirozin kinaz ailesi, proliferatif hücre sinyalini düzenleyen ve hem normal hücre fizyolojisinde hem de kanser gibi hastalıklarda önemli rol oynayan yapısal olarak ilişkili dört reseptör tirozin kinazdan (RTK) oluşur (22).

ErbB/HER protein-tirozin kinaz ailesi hücrenin çoğalması, hayatta kalması, farklılaşması ve göçünde merkezi rol oynar. Bu moleküller sitoplazmik membranın iç ve dış bölümlerini birbirine bağlar ve hücre içi düzenleyici uyarıları ileterek çeşitli dış uyarılara hücrel tepkileri tetikler. Aralarında büyüme faktörlerinin de olduğu çok sayıda ligand EGFR'ye bağlanabilir ve ligand bağlanmasını takiben reseptör aktifleşerek dimerize olur. Transotofosforile olan reseptör bundan sonra hücre içi hedefi olan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK)/mikrotübülle ilişkili protein kinazlar (MAPK), Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (Akt), Rat sarkoma (RAS)/hızla ivmelenen fibrosarkom (RAF), sarkoma (SRC),

fosfolipaz C gama (PLC-γ1)-Protein Kinaz C (PKC), Jun N-terminal kinaz (JNK) ve Janus kinazlar (JAK)/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yolları dahil olmak üzere çok sayıda benzersiz sinyal yolağını uyarır (23). Kolon, meme ve yumurtalık alt tipleri gibi birçok tümör türü, EGFR'nin aşırı ifadenmesinden ya da mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca tümörlerde EGFR pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir (24).

Birçok kanser türünde EGFR aşırı eksprese edildiğinden ve/veya mutasyona uğradığından, spesifik olarak EGFR'yi hedefleyen terapötiklerin geliştirilmesine önem verilmiştir. Şu anda, EGFR'ye özgü kanser ilaçlarının iki sınıfı vardır: transmembran reseptörünün hücre dışı alanına bağlanan ve dimerizasyonunu bloke eden monoklonal antikorlar (mAb) ve adenosin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine bağlanan küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) (25). EGFR hedefli ilaçlar şu anda yaygındır, küresel olarak onaylanmıştır ve dünya çapında yılda yüz binlerce hasta için kullanılmaktadır (26).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü uyarıldığı zaman, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2

(VEGFR-2)'ye bağlanarak tümör anjiyogenezinden sorumlu ana faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ifadenin artmasına neden olur. Bu nedenle Amerikan İlaç ve Eczacılık Dairesi (FDA) onaylı VEGFR-2 inhibitörleri (örn; sorafenib), potansiyel antikanser ilaçları olarak kabul edilmiştir (27). Al-Muntaser ve arkadaşları, EGFR ve VEGFR-2 arasındaki bu etkileşimi hedefleyerek her iki reseptörü de bloke edebilecek imidazopridin türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bunlar arasında 7d adını verdikleri bileşiğin MCF7 ve A549 hücrelerinde sırasıyla 2.93 ve 9.57 μM konsantrasyonlarda inhibitör etki (IC50) gösterdiğini belirlemişlerdir. Bileşik 7d sorafenibe göre daha yüksek dozda VEGFR-2 inhibisyonu sağlayabilmiştir ve araştırmacılar bu etkiye bağlı olarak MCF7 hücrelerinin döngüsünün durarak apoptozise girdiğini ispatlamışlardır (8).

Fakhry ve arkadaşları, sentezledikleri bileşik serisi içinde 6a ve 10a'nın EGFR reseptörüne bağlanarak HER2 inhibisyonuna yol açtığını göstermişlerdir. Bileşik 6a ve 10a'nın MCF7 hücreleri üzerinde sırasıyla 4.08 ve 3.37 μM konsantrasyonda inhibitör etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her iki bileşiğin EGFR inhibitörü lapatinibe çok benzer konsantrasyonlarda EGFR ve HER2 aktivitelerini durdurduğunu tespit edilmiştir. Araştırmacılar iki etkili bu bileşiğin kanser hücrelerinin apoptozise girmesini sağlayacak etkin bir ilaç olduğunu ifade etmişlerdir (28). Bhavya ve arkadaşları, IMPA-2 ve IMPA-6 adını verdikleri bileşiklerin A549 hücrelerini sırasıyla 2.1 ve 3.2 μM konsantrasyonda inhibe ettiğini raporlamışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri beş bileşik içinde IMPA-2 ve 6'nın p38 MAPK inhibisyonunu en güçlü şekilde gerçekleştirdiğini ve bu inhibisyon sonucunda apoptozis geliştiğini ve 3D sferoid kültür modelinde kanser boyutunun azaldığını göstermişlerdir (29).

b. Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (Akt) yolu

Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolu, RTK'lara yanıt olarak aktive edilir ve sinyalleri hücre zarından çekirdeğe iletir. Lipit kinaz aile üyesi olan PI3K hem serin/treonin (Ser/Thr) kinaz aktivitesine hem de inositol fosfolipitlerdeki inositol halkasının 3'-OH kısmını fosforile etme yeteneğine sahip olan fosfatidilinositol kinaz aktivitesine sahiptir. Şu anda bilinen PI3K'ler üç sınıfa ayrılmıştır: sınıf I (α , β , γ , δ), sınıf II (C2 α , C2 β , C2 γ) ve sınıf III (PIK3C3 olarak da bilinen VPS34) (25). Protein kinaz B olarak da bilinen ve bir serin ve treonin kinaz olan Akt'nin işlev bozukluğu kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olur. Memelilerde üç Akt izoformu tanımlanmıştır: Akt1, Akt2 ve Akt3. Akt1 ve Akt2, pankreas dokusu gibi birçok dokuda bol bulunurken, Akt3 esas olarak beyinde ifade edilir. Farklı Akt izoformları kanserde farklı ve hayati roller oynar. Akt, RTK'ler tarafından aktive edilerek sınıf I PI3K'lerin bir veya daha fazla alt tipini uyarır (30-32).

Fosfatidilinositol-3 kinaz fosfatidilinositol 4,5-difosfattan (PIP2) lipid yapıda olan ikinci haberci fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfatı (PIP3) üretir. PIP3 memeli rapamisin hedefi (mTOR) ve 20'den fazla sitoplazmik proteini fosforile eden Akt'yi aktive eder. mTOR, mTOR kompleks1 (mTORC1) ve mTOR kompleks2 (mTORC2) olmak üzere iki fonksiyonel protein kompleksi halinde bulunan bir serin/treonin protein kinazdır. Bu kinaz hücre büyümesini ve hücre döngüsü ilerlemesini destekler (33). Protein kinaz B'nin fosforilasyonu, erken hepatosellüler karsinoma (HCC) nüksünde ve kötü prognozda rol oynar. HCC hastalarının %23'ünde Akt fosforile halde iken %5'inde mTOR, %15'inde ise fosfo-mTOR ifadenmesi artmıştır (34). Wu ve arkadaşları, DZW310 adlı bileşiğin Hep3B, HepG2 ve MHCC97 hücrelerinde ve ayrıca *in vivo* olarak PI3K/Akt/mTOR yolu üzerinden hareket ettiğini raporlamışlardır. DZW310'un sonuçları yayımlanan diğer çalışmalara göre oldukça etkin bir IC50 değerine sahip olduğu ifade edilmiştir. Bu değer Hep3B hücreleri için 10.30 nM iken HepG2 ve MHCC97 hücreleri için sırasıyla 866.80 ve 470.70 nM'dir. Bu bileşiğin *in vitro* olarak hücre bölünmesini engellerken anjiyogenez ve hücre göçünü engellediği gösterilmiştir. (35). Aliwaini ve arkadaşları ise bileşik 6 adını verdikleri imidazol türevinin A375 ve WM115 melanoma hücrelerinde Akt/mTOR yolu üzerinden hareket ederek PI3K sinyal yolunu baskıladığını göstermişlerdir. Bileşik 6'nın A375 ve WM115 hücrelerinde etkin sitotoksik dozunun sırasıyla 9.7 ve 11.35 μM olduğu belirlenmiştir (9).

Selenyum tiyol azlığından kaynaklanan oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, mitokondriyal işlev bozukluğu ve DNA hasarı gibi geniş bir yelpazedeki biyolojik süreçleri modüle eder. Organoselenyum bileşiklerinin antitümör etkinlikleri yüksektir ve kanser tedavisinde adenosin monofosfat tarafından aktive edilen protein kinaz (AMPK) yolu aracılığıyla nekrositoz, otofaji ve apoptozisi uyarır (36). dos Santos ve arkadaşları, selenize edilmiş imidazol bileşiklerinin hepatoma ve glioblastoma hücrelerinde etkilerini araştırmışlardır. IP-Se-06 adını verdikleri bileşik, HepG2 hepatoma hücrelerinde 0.03 μM IC50 değerine sahipken A172 glioblastoma hücrelerinde bu değer 1.8 μM 'dir. Hepatoma hücrelerinde ERK1/2 üzerinden hareket eden IP-Se-06'nın melanoma hücrelerinde Akt ve p38/MAPK yolları üzerinden hareket ederek PI3K yolunu baskıladı ve hücreleri apoptozise yönlendirdiği bildirilmiştir (33). Chen ve arkadaşları, 36 adını verdikleri bileşiğin T47D ve MCF7 meme kanseri hücrelerinde sırasıyla 35.3 ve 8.1 μM konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Bileşik 35'in PI3K α 'yı 1.12 μM konsantrasyonda inhibe ederek hücre döngüsünü durdurduğunu belirlenmiştir (39). Kim ve arkadaşları, HS-146 adını verdikleri bileşiğin MCF7 meme kanseri

hücrelerinde PI3K/Akt yolağını baskıladığını göstermişlerdir. HS-146'nın, MDA-MB-231, SKBR3 ve BT-474 meme kanseri hücreleri üzerinde zayıf bir sitotoksik etkiye sahip olduğu, MCF7 hücreleri için IC50 değerinin 2.5 µM olduğu tespit edilmiştir (40).

c. Janus kinazlar (JAK) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yolağı

Janus kinazlar (JAK) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yolağı, hücre dışı sinyallerin sitokinlerden ve büyüme faktörlerinden çekirdeğe iletilmesinde temel bir rol oynayan, gen ekspresyonunu modüle ettiği ve çok çeşitli hücre sel süreçleri yönettiği önemli bir hücre içi sinyalleşme kaskadıdır. JAK-STAT grubu JAK'ları, STAT'ları ve ligand-reseptör kombinasyonlarını kapsar. JAK ailesinin dört bileşeni vardır: JAK1, JAK2, JAK3 ve reseptör olmayan tirozin-protein kinaz (TYK2). STAT ailesi yedi farklı genden oluşur: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 (41).

Çok yönlü bir kinaz olan JAK1, çeşitli hücre sel yanıtlarda rol oynar. Bağışıklık tepkilerini düzenleyen interferonlar ve interlökinler (IL) dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerden gelen sinyallere aracılık etmede görevlidir. JAK2, eritropoietin, trombopoietin ve büyüme hormonu için olanlar da dahil olmak üzere birçok sitokin reseptörüne yönelik sinyallemeye önemlidir. JAK2'deki mutasyonlar belirli hematolojik bozukluklarla ilişkilirken JAK3 ise bağışıklık yanıtlarında çok önemlidir. İnterferon sinyallemesinde önemli bir oyuncu olan TYK2, antiviral savunma mekanizmalarına ve bağışıklık düzenlemesine katkıda bulunur (42).

STAT'lar çoğalma, farklılaşma, apoptozis, bağışıklık yanıtları, inflamatuvar tepkiler ve anjiyogenezin düzenlenmesinden ve sürdürülmesinden sorumlu olan transkripsiyon faktörleridir. STAT'ların hepsi hücrelerin normal büyüme düzenlenmesinden sorumludur. STAT1, interferonlara ve diğer immün düzenleyici sitokinlere yanıtta anahtardır. STAT2 antiviral ve antimikrobiyal savunmada rol oynar ve STAT1 ile birlikte çalışır. STAT3, hücre büyümesinin, hayatta kalmasının ve farklılaşmasının düzenlenmesi de dahil olmak üzere geniş bir işlev yelpazesine sahiptir. STAT3 çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından aktive edilir. Anormal STAT3 aktivitesi kanser, bağışıklık bozuklukları ve diğer hastalıklar ile ilişkilidir. STAT4 temel olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerinden gelen sinyalleri ileterek T yardımcı hücre farklılaşmasını ve bağışıklık tepkilerini düzenler. STAT5a ve STAT5b proteinleri oldukça benzerdir ve büyüme hormonu ve prolaktin sinyalini düzenleyenler de dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından aktive edilir. Büyüme, farklılaşma ve bağışıklık fonksiyonu için önemlidirler. STAT6 öncelikle IL-4 ve IL-13 sitokinleri tarafından aktive edilir ve alerjik yanıtlarda, inflamasyonda ve immün regülasyonda rol oynar (39).

STAT3 yolu, G-proteinine bağlı reseptörler (GPCR), Toll benzeri reseptörler (TLR), src-homoloji bölgesi 2 alanı içeren fosfatazlar (SHP-1 ve SHP-2) ve tensin homoloğu (PTEN), protein tirozin fosfataz epsilon (PTPε) dahil olmak üzere çeşitli reseptörler tarafından düzenlenir. Sinyal aktive edildikten sonra STAT3, fosforile edilir, sitozolde dimerize olur ve myeloid hücre lösemi dizi 1 (Mcl-1), B hücre lenfoma-x1 (Bcl-x1) ve VEGF-A gibi hedef genlerinin transkripsiyonunu artırmak için çekirdeğe geçer. Böylece hücre çoğalmasını, apoptozu ve göçü düzenler. STAT3'ün bu fosforilasyon ile aktivasyonunun engellenmesi hedef tedavi için bir yaklaşımdır (43,44). Ravish ve arkadaşları, sentezledikleri bileşik serisi içinde bileşik 3f'nin meme kanseri hücreleri MCF7 ve T47'de STAT3 aktivasyonunu sırasıyla 9.27 ve 23.51 µM konsantrasyonda engellediğini göstermişlerdir (45). Yang ve arkadaşları, DIP adını verdikleri bileşiğin süre bağımlı şekilde meme kanser hücre hatları MCF7, T47D, BT-474 ve SK-BR-3'de STAT3'ün akış yukarı efektörlerini baskılayarak STAT3'ü inhibe ettiğini belirlemişlerdir. DIP'in IC50 konsantrasyonlarının MCF7, T47D, BT-474 ve SK-BR-3 hücrelerinde sırasıyla 4.8, 7.7, 4.9 ve 6.7 µM olduğu belirlenmiş olup bu hücrelerde apoptozisi uyarıp doksorubisinin etkinliğini de artırdığı gösterilmiştir (7). Huang ve arkadaşları, ise sentezledikleri 39 adlı bileşiğin üçlü negatif meme kanseri hücre hatlarında (MDA-MB-231, MDA-MB-468, HCC70 ve MDA-MB231-4175) STAT3'e doğrudan bağlandığını, 3 µM konsantrasyonda fosforilasyonu engelleyerek çekirdeğe girişini durdurduğunu belirlemişlerdir. Bileşik 39'un MDA-MB231-4175, HCC70 ve MDA-MB-468 hücrelerinde sırasıyla 2.5, 1.1 ve 2.5 µM konsantrasyonda büyüme engelleyici, apoptozisi uyardığı, hücrelerin kolonize olmalarını engellediği belirlenmiştir (46).

d. Wingless ile entegrasyon bölgesi (WNT)/β-katenin yolağı

Wingless ile entegrasyon bölgesi sinyal yolu, β-katenin bağımlı (kanonik) ve β-katenin bağımsız (kanonik olmayan) yollara göre sınıflandırılır. Kanonik Wnt yolunun tümör büyümesi, anjiyogenez, invazyon ve metastaz üzerinde kritik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Wnt/β-katenin sinyali hem hücre sel homeostazide hem de embriyonik gelişimde önemli etkilere sahiptir. Bu yolağın anormal aktivasyonu, arasında meme kanserinin de bulunduğu birçok karsinogenez sürecinde rol oynar. Ligandı olmadığı zaman β-katenin, aksin, adenomatoz polipozis koli (APC), glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3), kazein kinaz 1 (CK1) ve β-dönüştürücü tekrar içeren protein (β-TrCP) proteinleri tarafından oluşturulan ve yıkım kompleksi adı verilen bir protein kompleksi tarafından yıkım için işaretlenir. Ligandla bağlandığı zaman β-katenin çekirdeğe aktarılır ve survivin, hücre sel miyelositomatozis (c-Myc), matriks metaloproteinazlar (MMP) gibi Wnt aşağı akış efektörlerinin ifadenmesini

arttırmak için T hücre faktörü (TCF)/lenfosit arttırıcı faktör (LEF) komplekslerinin transkripsiyon aktivitesini yükseltir (47,48). Bu nedenle Wnt/ β -katenin sinyalini hedef alan ajanlar potansiyel olarak antikanser ilaçlardır. He ve arkadaşları, C188 adını verdikleri bileşiğin MCF7 meme kanseri hücrelerinde 24.4 μ M konsantrasyonda Wnt/ β -katenin sinyalini baskılayarak hücre döngüsü ve bölünmesini durdurduğunu, apoptozisi uyardığını, invaziv yeteneği kısıtladığını göstermişlerdir (49). Öte yandan CG0009 adı verilen bileşiğin meme kanseri hücreleri (BT549, HS578T, MDA-MB-231, NCI/ADR-RES, T47D, MCF7 ve MDA-MB-435), melanoma hücre hattı M14 ve kolon kanser hücre hattı HCT116'da Wnt/ β -katenin yıkım kompleksi içinde yer alan GSK3'ün inaktive edici fosforilasyonunu arttırdığı, aktive edici fosforilasyonunu azalttığı rapor edilmiştir. CG0009'un IC50 konsantrasyonlarının MCF7, HS578T, MDA-MB-435, MDA-MB-231, NCI/ADR-RES, BT549 ve HCT116 hücre hatları için sırasıyla 0.49, 1, 4.3, 4.9, 11, 11 ve 0.22 μ M olduğu belirlenmiştir. Analiz edilen hücre hatlarında CG0009'un Siklin D1 üzerinden döngüyü durdurduğu ve apoptozisi uyardığı belirlenmiştir (50).

Sonuç olarak, çok sayıda çalışma imidazopiridin türevlerinin kanser hücrelerinde hücre döngüsünü durdurduğu, apoptozisi uyardığı ve kanser hücrelerinin invaziv karakterini baskıladığını göstermiştir. Bu derlemede ele alınan çalışmalar ise kanser hücre fizyolojisinde görülen bu değişikliklerin altında yatan sinyal yollarının nasıl etkilendiğini açıklamaya yöneliktir. Çeşitli kanser hücrelerinde sitotoksik ajan konsantrasyonları nM seviyelerden birkaç μ M seviyeye kadar çıkmaktadır ve bazı çalışmalarda *in vivo* ksenograft modellerde etkinlikler denenmiş ve umut verici sonuçlara ulaşılmıştır. Her yıl sürekli olarak yeni rapor edilen örnekler üretmesi nedeniyle bu alanın canlılığı ortadadır. Özellikle kanser gibi tedavisi halen çok zor olan hastalıklarda imidazopiridin türevlerinin gelecekte klinik kullanımda daha çok yer alması beklenmektedir.

Çatışma Beyanı: Yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: HC, EY; Analiz/Yorum: HC, EY; Veri Sağlama: HC, EY; Yazım: HC, EY; Gözden Geçirme ve Düzeltme: HC, EY; Onaylama: HC, EY

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yoktur.

KAYNAKLAR

- Ding H, Yu X, Hang C, et al. Ailanthone: A novel potential drug for treating human cancer. *Oncol Lett.* 2020;1;20(2):1489-1503.
- Talib WH, Alsayed AR, Barakat M, Abu-Taha MI, Mahmud AI. Targeting drug chemo-resistance in cancer using natural products. *Biomedicines.* 2021;29;9(10):1353.
- Majumder A, Gupta R, Jain A. Microwave-assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Green Chem Lett Rev.* 2013;1;6(2):151-182.
- Arellano AR, Garcia OG, Jaramillo JT. Synthesis of azolines and imidazoles and their use in drug design. *Med Chem (Los Angeles)* 2016;6(9):561-570.
- Ravi C, Adimurthy S. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: C-H functionalization in the direction of C-S bond formation. *Chem Rec.* 2017;17(10):1019-138.
- Bagdi AK, Santra S, Monir K, Hajra A. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: A decade update. *Chem Commun.* 2015;15;51(9):1555-1575.
- Yang MH, Sethi G, Ravish A, et al. Discovery of imidazopyridine-pyrazoline-hybrid structure as SHP-1 agonist that suppresses phospho-STAT3 signaling in human breast cancer cells. *Chemico-Biol Interact.* 2023;1;386:110780.
- Al-Muntaser SM, Al-Karmalawy AA, El-Naggar, et al. Novel 4-thiophenyl-pyrazole, pyridine, and pyrimidine derivatives as potential antitumor candidates targeting both EGFR and VEGFR-2; design, synthesis, biological evaluations, and in silico studies. *RSC Adv.* 2023;17;13(18):12184-12203.
- Aliwaini S, Awadallah AM, Morjan RY, et al. Novel imidazo[1,2-a]pyridine inhibits AKT/mTOR pathway and induces cell cycle arrest and apoptosis in melanoma and cervical cancer cells. *Oncol Lett.* 2019;1;18(1):830-837.
- Yang WC, Li J, Li J, Chen Q, Yang GF. Novel synthetic methods for *N*-cyano-1*H*-imidazole-4-carboxamides and their fungicidal activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;1;22(3):1455-1458.
- Feng S, Hong D, Wang B, et al. Discovery of imidazopyridine derivatives as highly potent respiratory syncytial virus fusion inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* 2015;25;6(3):359-362.
- Padmavathi V, Prema kumari C, Venkatesh BC, Padmaja A. Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles. *Eur J Med Chem.* 2011;1;46(11):5317-5326.
- Pandey J, Tiwari VK, Verma SS, et al. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2009;1;44(8):3350-3355.
- Tatipaka HB, Gillespie JR, Chatterjee AK, et al. Substituted 2-phenyl-imidazopyridines: A new class of drug leads for human african trypanosomiasis. *J Med Chem.* 2014;13;57(3):828-835.
- Kankala S, Kankala RK, Gundepaka P, et al. Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptopbenzimidazole hybrids and their *in vivo* analgesic and anti-inflammatory activity studies. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;1;23(5):1306-1309.
- Chen X, Cao D, Liu C, et al. Discovery of 1*H*-Imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as potent and selective bet inhibitors for the management of neuropathic pain. *J Med Chem.* 2023;13;66(13):8725-8744.
- Igawa H, Takahashi M, Kakegawa K, et al. Melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists lacking an aliphatic amine: Synthesis and structure-activity relationships of Novel 1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)pyridin-2(1*H*)-one derivatives. *J Med Chem.* 2016;59;(3):1116-1139.
- Vakalopoulos A, Wunder F, Hartung IV, et al. New Generation of sGC Stimulators: Discovery of Imidazo[1,2-a]pyridine Carboxamide BAY 1165747 (BAY-747), a long-acting soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment

- of resistant hypertension. *J Med Chem.* 2023;8;66(11):7280-7303.
19. Khatun S, Singh A, Bader GN, Sofi FA. Imidazopyridine, a promising scaffold with potential medicinal applications and structural activity relationship (SAR): Recent advances. *J Biomol Struct Dynamics.* 2022;26;40(24):14279-14302.
 20. Krause M, Foks H, Gobis K. Pharmacological potential and synthetic approaches of Imidazo[4,5-b]pyridine and Imidazo[4,5-c]pyridine derivatives. *Molecules.* 2017;22(3):399.
 21. Kuş C, Özer E, Korkmaz Y, Yurtcu E, Dağalp R. Benzamide and benzamidine compounds as new inhibitors of urokinase type plasminogen activators. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(20):1753-1758.
 22. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J.* 2010;277(2):301-308.
 23. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers.* 2017;9(5):52.
 24. Shaban N, Kamashev D, Emelianova A, Buzdin A. Targeted inhibitors of EGFR: Structure, biology, biomarkers, and clinical applications. *Cells.* 2024;13(1):47.
 25. Gharwan H, Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: Clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(4):209-227.
 26. Lee HK, Noh MH, Hong SW, et al. Erlotinib activates different cell death pathways in EGFR-mutant lung cancer cells grown in 3D versus 2D culture systems. *Anticanc Res.* 2021;1;41(3):1261-1269.
 27. Rini BI. Sorafenib. *Exp Opin Pharmacother.* 2006;1;7(4):453-461.
 28. Fakhry MM, Mattar AA, Alsulaimany M, et al. New thiazolyl-pyrazoline derivatives as potential dual EGFR/HER2 inhibitors: Design, synthesis, anticancer activity evaluation and in silico study. *Molecules.* 2023;6;28(21):7455.
 29. Bhavya K, Mantipally M, Roy S, et al. Novel imidazo[1,2-a]pyridine derivatives induce apoptosis and cell cycle arrest in non-small cell lung cancer by activating NADPH oxidase mediated oxidative stress. *Life Sci.* 2022;1;294:120334.
 30. He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;16;6:425.
 31. Wang Y, Zhang T, He X. Advances in the role of microRNAs associated with the PI3K/AKT signaling pathway in lung cancer. *Front Oncol.* 2023 19;13:1279822.
 32. Mayer IA, Arteaga CL. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment. *Ann Rev Med.* 2016;67(1):11-28.
 33. Da Costa Machado AK, Machado Cezerra, De Pinho Pessoa FMC, et al. Development and clinical applications of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors as a therapeutic option for leukemias. *Cancer Diagn Progn.* 2024;3;4(1):9-24.
 34. Wen T, Thapa N, Cryns VL, Anderson RA. Regulation of phosphoinositide signaling by scaffolds at cytoplasmic membranes. *Biomolecules.* 2023;13(9):1297.
 35. Wu Y, Xu X, Liu M, et al. DZW-310, a novel phosphoinositide 3-kinase inhibitor, attenuates the angiogenesis and growth of hepatocellular carcinoma cells via PI3K/AKT/mTOR axis. *Biochem Pharmacol.* 2022;1;201:115093.
 36. Gandin V, Khalkar P, Braude J, Fernandes AP. Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment. *Free Rad Biol Med.* 2018;1;127:80-97.
 37. dos Santos DC, Rafique J, Saba S, et al. IP-Se-06, a Selenylated Imidazo[1,2-a]pyridine, modulates intracellular redox state and causes Akt/mTOR/HIF-1 α and MAPK signaling inhibition, promoting antiproliferative effect and apoptosis in glioblastoma Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;22;2022:e3710449.
 38. dos Santos DC, Rafique J, Saba S, et al. Apoptosis oxidative damage-mediated and antiproliferative effect of selenylated imidazo[1,2-a]pyridines on hepatocellular carcinoma HepG2 cells and in vivo. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(3):e22663.
 39. Chen R, Wang Z, Sima L, et al. Design, synthesis and evaluation of 2, 6, 8-substituted imidazopyridine derivatives as potent PI3K α inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2023;31;38(1):2155638.
 40. Kim OH, Lee JH, Mah S, et al. HS-146, a novel phosphoinositide 3-kinase α inhibitor, induces the apoptosis and inhibits the metastatic ability of human breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2020;1;56(6):1509-1520.
 41. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;26;6(1):1-33.
 42. Garrido-Trigo A, Salas A. Molecular structure and function of Janus kinases: Implications for the development of inhibitors. *J Crohn's Colitis.* 2020;1;14(S_2):S713-24.
 43. Kohal R, Bisht P, Gupta GD, Verma SK. Targeting JAK2/STAT3 for the treatment of cancer: A review on recent advancements in molecular development using structural analysis and SAR investigations. *Bioorg Chem.* 2024;1;143:107095.
 44. Xue C, Yao Q, Gu X, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: Autoimmune disorders and cancer. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;19;8(1):1-24.
 45. Ravish A, Shivakumar R, Xi Z, et al. De Novo design of imidazopyridine-tethered pyrazolines that target phosphorylation of STAT3 in human breast cancer cells. *Bioengineering.* 2023;10(2):159.
 46. Huang Q, Zhong Y, Li B, et al. Structure-based discovery of potent and selective small-molecule inhibitors targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Eur J Med Chem.* 2021;5;221:113525.
 47. Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(1):11-26.
 48. Rahmani F, Avan A, Hashemy SI, Hassanian SM. Role of Wnt/ β -catenin signaling regulatory microRNAs in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2018;233(2):811-817.
 49. He LJ, Yang DL, Chen HY, et al. A novel imidazopyridine derivative exhibits anticancer activity in breast cancer by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *Oncotargets Therapy.* 2020;9;13:10111-1021.
 50. Kim HM, Kim CS, Lee JH, et al. CG0009, a novel glycogen synthase kinase 3 inhibitor, induces cell death through Cyclin D1 depletion in breast cancer cells. *PLoS ONE.* 2013;8(4):614906.

A RARE ENCOUNTER IN PRIMARY CARE: INTERNAL CAROTID ARTERY AGENESIS-CASE REPORT

Birinci Basamakta Nadir Görülen bir Olgu: İnternal Karotis Agenezisi Olgu Sunumu

Buğu USANMA KOBAN¹  Orkun KOBAN² 

¹ Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Marmara University, İSTANBUL TÜRKİYE

² Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Istanbul Okan University, İSTANBUL, TÜRKİYE

ABSTRACT

Headache is a quite common presenting complaint in primary care. Detailed examination and imaging are essential for differential diagnosis, as they can reveal various underlying pathologies. In this article, we present a case of internal carotid artery (ICA) agenesis which is detected during the investigation for headache. A patient presented to the family medicine clinic with a two-month history of persistent headache. The general examination did not reveal any pathology or neurological signs. Due to a family history of aneurysms, the patient was referred to the hospital for imaging. Magnetic Resonance Angiography showed unilateral ICA agenesis in the patient, and the patient was placed under follow-up to prevent accompanying cerebrovascular diseases. ICA agenesis often follows a symptomatic course but occasionally manifests with neurological symptoms. When this condition is detected, taking vascular protective measures and recommending lifestyle changes can be long-term steps to prevent pathologies such as aneurysm rupture or ischemia for the patient.

Keywords: Internal carotid artery, headache, agenesis, aplasia

ÖZ

Baş ağrısı, birinci basamakta oldukça sık karşılaşılan bir şikayettir. Detaylı muayene ve görüntüleme, altta yatan çeşitli patolojileri ortaya çıkarabilme bakımından ayırıcı tanıda esastır. Bu makalede, baş ağrısının araştırılması sırasında tespit edilen bir internal karotis arter agenezisi olgusunu sunuyoruz. Hasta, 2 aydır süregelen baş ağrısı şikayetiyle aile hekimliği kliniğine başvurdu. Genel muayenede, herhangi bir patoloji veya nörolojik belirti tespit edilmedi. Ailesinde anevrizma öyküsü olması nedeniyle hasta, görüntüleme için hastaneye yönlendirildi. Manyetik Rezonans Anjiyografi, hastada tek taraflı internal karotis agenezisini gösterdi ve hasta, bu duruma eşlik edebilen serebrovasküler hastalıkları önlemek için takip altına alındı. İnternal karotis agenezisi sıklıkla semptomatik bir seyir izlese de nadiren nörolojik belirtiler eşliğinde görülmektedir. Bu durum tespit edildiğinde, vasküler koruyucu önlemler alınması ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmesi hastada ilerleyen zamanda anevrizma rüptürü veya iskemi ortaya çıkmasını önlemeyen uzun dönem koruyucu adımlardır.

Anahtar Kelimeler: İnternal karotis arter, baş ağrısı, agenezi, aplazi



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Marmara University, İSTANBUL TÜRKİYE

Phone / Tel: +90506 2041996

Received / Geliş Tarihi: 11.03.2024

Dr. Buğu USANMA KOBAN

Marmara University, İSTANBUL TÜRKİYE

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

Accepted / Kabul Tarihi: 22.06.2024

INTRODUCTION

The internal carotid artery (ICA) plays a pivotal role in delivering oxygen and nutrients to the brain, making any anomalies or pathologies in this vessel of paramount clinical importance (1). One such rare anomaly is the agenesis of the internal carotid artery, a condition characterized by the complete absence of the vessel. Although cases of ICA agenesis are relatively infrequent, their clinical implications can be profound and pose significant challenges to diagnosis and management.

This case report aims to shed light on a case of ICA agenesis, to provide a comprehensive overview of the patient's clinical presentation, diagnostic workup, and therapeutic considerations. Drawing from our clinical experience and the available literature, we will discuss the intricate vascular anatomy, potential etiologies, and clinical implications of this rare condition.

CASE REPORT

A 26-year-old female patient presented to the family medicine clinic with a complaint of recurrent headaches occurring more than three days a week for approximately 2 months. The patient described the headache as a constant heaviness throughout her head. When asked to rate the pain on a scale from 0 to 10 (with 10 being unbearable pain and 0 being no pain), the patient rated it as 6. The headache did not interfere with her daily activities, and it did not wake her up from sleep. The intensity of the pain was not affected by light or sound. The patient mentioned that she felt better when lying down but experienced a slight increase in pain, her especially during physical exertion while standing. There were no accompanying symptoms such as nausea, numbness, or tingling. The patient had not experienced any significant, continuous headaches until two months ago, and she did not have any underlying medical conditions.

The patient, who worked as an accountant in a company, had routine blood tests done about 3 weeks ago during a corporate health screening, which did not reveal any abnormal values. Her hemoglobin was 14.2 mg/dL, and her hematocrit was 37.2%. Her blood pressure was measured at 118/74 mmHg. A neurological examination did not show any pathological findings, and there were no signs of meningeal irritation. The patient had regular menstrual cycles, and there were no significant life events affecting her psychological well-being in the past 2 months. She did not follow any specific dietary patterns or use any supplements. An ophthalmological examination conducted within the last 6 months did not detect any visual impairment. There were no chronic illnesses among the patient's first-degree relatives, but her uncle had passed away at the age of 48 due to a cerebral aneurysm.

Despite a detailed physical examination that did not reveal any pathological findings, considering the possibility of cerebrovascular pathology and the need to rule out intracranial causes, the patient was referred to the neurosurgery clinic for further evaluation.

After being examined by a neurosurgeon, the patient underwent a magnetic resonance angiography (MRA), and she returned with the results a week later. The MRA revealed the absence of the patient's right ICA (Figures 1,2 and 3). While the headache was thought to be related to this condition, there was no urgent need for intervention. Nevertheless, due to the possibility of an associated aneurysm or ischemia, the patient was placed under surveillance for cerebrovascular risks. She was informed about blood pressure control and lifestyle changes, including dietary modifications to prevent hyperlipidemia.

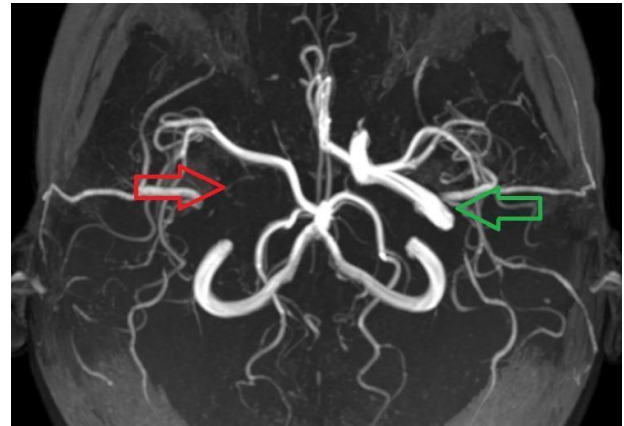


Figure 1: Cerebral axial MRA image: The left ICA is visible indicated by the green arrow, while on the right side, the artery is not observed (red arrow).

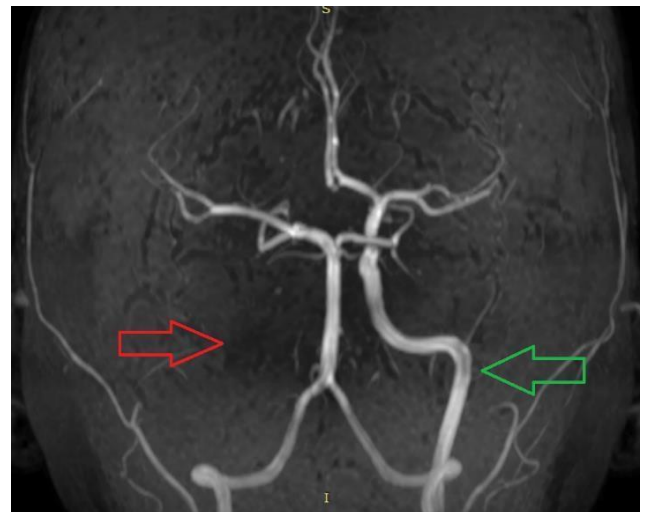


Figure 2: Cerebral coronal MRA image: The left ICA is visible indicated by the green arrow, while on the right side, the artery is not observed (red arrow).

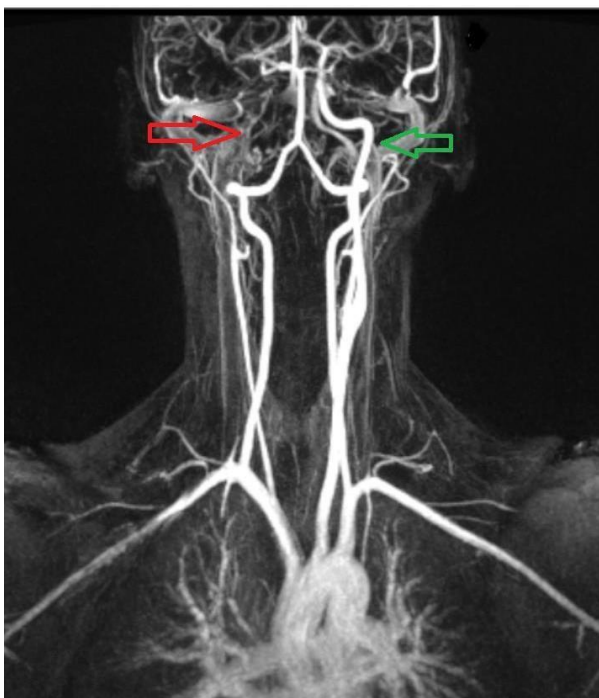


Figure 3. Cervicocranial MRA image: The left ICA is visible indicated by the green arrow, while on the right side, the artery is not observed (red arrow).

DISCUSSION

The congenital absence of the ICA, which can manifest as agenesis, aplasia, or hypoplasia, is a rare condition occurring in less than 0.01% of the general population (2). However, a more recent retrospective study found this rate to be 0.13% (3). While it is mostly unilateral, the absence of the left ICA is reported to be 3 times more frequent by some authors and 1.5 times more frequent by others compared to the right side (4,5). In our case, the absence of the right ICA is observed.

Although the terms agenesis and hypoplasia are sometimes used interchangeably, their definitions differ anatomically and embryologically. In agenesis, both the ICA and the carotid canal are absent, while in aplasia and hypoplasia, a portion of the vessel with a widened proximal segment is visible, and the canal is present (4,6).

The majority of cases of ICA agenesis remain asymptomatic due to the development of extensive collateral circulation, which prevents cerebral ischemia (7). However, in rare instances, the diagnosis can be made through the investigation of symptoms such as tinnitus, headache, or blurred vision (8). In this case, the patient's complaint leading to the clinic visit was a headache.

It is reported that various cerebrovascular anomalies may accompany ICA agenesis. Particularly, the incidence of aneurysms is much higher in individuals with ICA agenesis compared to the normal population (25-43% vs. 2-4% respectively) (9-11). Severe presentations -such as ischemia or subarachnoid

hemorrhage- are believed to be related to the rupture of accompanying aneurysms (8,12). The underlying mechanisms for aneurysms occurring alongside ICA agenesis are thought to involve hemodynamic disturbances or embryonic developmental pathologies (13). While no accompanying aneurysm was detected in this case, the patient's family history of aneurysm rupture raises the possibility of a genetic predisposition. Family case series have been reported in both ICA agenesis and aneurysm cases, suggesting a genetic basis (14,15). However, no specific genetic cause has been identified in previous studies.

Despite its rarity, the significance of internal carotid artery agenesis lies in its potential to cause various neurological symptoms and the diagnostic dilemmas it presents. Through this case report, we hope to contribute to the growing body of knowledge surrounding this condition and foster a deeper understanding of its management and tailored risk minimization strategies. The authors declare no conflict of interest. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Informed consent has been obtained from the participants for the study.

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

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

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

Informed Volunteer/Consent Form: Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

REFERENCES

1. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: Stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002;125(Pt 3):595-607.
2. Oz II, Serifoglu I, Yazgan O, Erdem Z. Congenital absence of internal carotid artery with intercavernous anastomosis: Case report and systematic review of the literature. *Interv Neuroradiol*. 2016;22(4):473-480.
3. Ryan FH, Kline LB, Gomez C. Congenital Horner's syndrome resulting from agenesis of the internal carotid artery. *Ophthalmology*. 2000;107(1):185-188.
4. Li S, Hooda K, Gupta N, Kumar Y. Internal carotid artery agenesis: A case report and review of literature. *Neuroradiol J*. 2017;30(2):186-191.
5. Tran-Dinh H, Jayasinghe LS, Merry GM. The absence of the internal carotid artery: Report of two cases. *Aust N Z J Surg*. 1986;56(1):85-88.

6. Hou D, Mei Y, Ji Y, et al. Congenital internal carotid artery hypoplasia: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13986.
7. Shukla SK, Parashar S, Saxena S. Congenital absence of unilateral internal carotid artery with an intracerebral aneurysm. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(3):774-776.
8. Korkmaz B, Benbir Şenel G, İnce B. A case report on the differential diagnosis of internal carotid artery agenesis or occlusion. *Turk J Neurol*. 2015;21(135):7.
9. Tsuruta J, Miyazaki Y. A case of complete absence of the left internal carotid artery associated with an aneurysm of the anterior communicating artery. *No Shinkei Geka*. 1977;5(8):895-900.
10. Quint DJ, Boulos RS, Spera TD. Congenital absence of the cervical and petrous internal carotid artery with intercavernous anastomosis. *Am J Neuroradiol*. 1989;10(2):435-439.
11. Suri S, Lee WA, Park T, Lev S, Ramanathan A. Congenital hypoplasia of the internal carotid artery (HICA): A short review. *Brain Disorders & Therapy*. 2020; 9(4):264.
12. Sun J, Jiang D, Zhang S. Bilateral internal carotid artery agenesis with artery compression of the brain parenchyma. *J Neurol Sci*. 2008;272(1-2):191-193.
13. Lee JH, Oh CW, Lee SH, Han DH. Aplasia of the internal carotid artery. *Acta Neurochir*. 2003;145(2):117-125.
14. Perla FM, Carbotta G, Nardo DD, et al. Agenesis of the internal carotid artery: A family pathology? *G Chir*. 2017;38(1):46-49.
15. Stagi S, Traficante G, Lapi E, et al. Agenesis of internal carotid artery associated with isolated growth hormone deficiency: A case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):58.