e-ISSN:3061-9904

Cilt: 26 Sayı : 4 / Ekim 2025

Kocatepe TIP DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / *Published by*

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University
Owner and Responsible Manager

Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

Cilt / *Volume*: 26 Sayı / *Number*: 4 / Ekim 2025 Sayısı / *October 2025*

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/*Correspondence address:*
Prof. Dr. Sefa ÇELİK
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 3061-9904

Cilt / *Volume* 26 Sayı / *Number* 4 / *October* / 2025

İÇİNDEKİLER/*CONTENTS*

ARAŞTIRMA YAZISI / *RESEARCH ARTICLE*

OLGU YAZISI / *CASE REPORTS*

DERLEME YAZISI / *REVIEW ARTICLE*

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:286-294/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

KEMOTERAPİ SONRASI FEBRİL NÖTROPENİ ATAĞI GEÇİREN PEDİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT ORANI, SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİYLE İLİŞKİLİ İNDEKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO, SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX, AND MEAN PLATELET VOLUME-RELATED INDICES IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS EXPERIENCING FEBRILE NEUTROPENIA EPISODES AFTER CHEMOTHERAPY

Arzu KESKİN AKTAN[1], İbrahim EKER[2], Fatma Nur ÜSTÜN[3], Ali İhsan KARAMAN[3], Ahmet Eren ÇAĞIL[3], Buket ÇAM[3], Ece Merve SÖKMEN[3], Nilüfer BAĞCI[3], Tuana KEPEL[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3 Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Febril nötropeni (FN), miyelosüpresif kemoterapinin en yaygın görülen komplikasyonlarından biridir ve önemli oranda hospitalizasyon ve mortalite nedenidir. Çalışmada kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında görülen FN atağında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve ortalama trombosit hacmiyle (MPV) ilişkili hematolojik indekslerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmada, 0-16 yaş aralığında kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalar (n = 98), kemoterapiden sonraki bir ay içinde FN atağı olanlar (n = 40) ve olmayanlar (n = 58) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), temel klinik özellikleri (geliş nedeni, öykü, tanı, antibiyotik kullanımı, komorbidite vb) ve hematolojik bulgularına ait veriler kaydedildi. Hastaların mevcut hemogram verileri kullanılarak NLR, PLR, SII, MPV/platelet oranı (MPV/PLT), MPV/C-reaktif protein oranı (MPV/CRP) ve MPV/prokalsitonin oranı (MPV/PCT) hesaplandı. Grupları karşılaştırmak için ki-kare, bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca lojistik regresyon ve alıcı çalışma karakteristikleri (ROC) analizleri yapıldı. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: FN grubunda NLR ve SII anlamlı olarak düşük, PLR ise yüksek bulundu. MPV ilişkili indekslerden MPV/PLT, FN grubunda anlamlı olarak yüksek iken MPV/CRP ve MPV/PCT ise düşüktü. FN için potansiyel prediktif faktörler olarak tespit edilen yaş, CRP, PLR ve MPV/PCT ile oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde sadece MPV/PCT'nin FN için bağımsız prediktif faktör olduğu bulundu. Ayrıca 57,33 optimal kesme değeri için MPV/PCT'nin % 89,7 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu görüldü.

SONUÇ: Araştırdığımız indeksler arasında MPV/PCT'nin, pediatrik onkoloji hastalarında kemoterapi sonrasında görülebilen FN atağını yordayan başlıca değişken olduğu söylenebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Febril nötropeni, Kanser, Kemoterapi, Ortalama trombosit hacmi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Febrile neutropenia (FN) is one of the most common complications of myelosuppressive chemotherapy and a significant cause of hospitalization and mortality. The study aimed to evaluate hematological indices, including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index (SII), and mean platelet volume (MPV) related indices in the FN episodes in pediatric oncology patients receiving chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS: In a single-center, retrospective cohort study, patients aged 0-16 years receiving chemotherapy for cancer (n = 98) were divided into two groups: those who experienced an FN episode within one month following chemotherapy (n = 40) and those who did not (n = 58). Socio-demographic characteristics (age, gender), basic clinical features (reason for admission, history, diagnosis, antibiotic use, comorbidities, etc.), and hematologic findings data were recorded. Based on the patients' current hemogram data, NLR, PLR, SII, MPV/platelet ratio (MPV/PLT), MPV/C-reactive protein ratio (MPV/CRP), and MPV/procalcitonin ratio (MPV/PCT) were calculated. Chi-square, independent sample t-test, or Mann-Whitney U-test were used to compare groups. Logistic regression and receiver operating characteristics (ROC) analyses were also conducted. A level of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: In the FN group, NLR and SII were significantly lower whereas PLR was significantly higher. Among the MPV related indices, MPV/PLT was significantly higher in the FN group, whereas MPV/CRP and MPV/PCT were significantly lower. In the multivariate logistic regression model constructed with age, CRP, PLR, and MPV/PCT as potential predictive factors for FN, only MPV/PCT was identified as an independent predictive factor for FN. Additionally, it was observed that MPV/PCT had a sensitivity of 89.7% and a specificity of 100% for FN at the optimal cut-off value of 57.33.

CONCLUSIONS: It can be said that among the indices we investigated, the MPV/PCT is the primary variable predicting FN episodes that may occur in pediatric oncology patients following chemotherapy.

KEYWORDS: Febrile neutropenia, Cancer, Chemotherapy, Mean platelet volume.

Geliş Tarihi / Received: 08.05.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Arzu KESKİN AKTAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı
E-mail: arzukeskinaktan@gmail.com, arzu.aktan@afsu.edu.tr
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2878-0841, 0000-0002-1880-546X, 0009-0009-0839-3439, 0009-0001-7089-8739, 0009-0008-0987-7286, 0009-0000-8986-4830, 0009-0007-5825-9081, 0009-0007-9299-9059, 0009-0009-4317-9569
Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (01.12.2023/2023/12-513).

GİRİŞ

Febril nötropeni (FN) ya da nötropenik ateş, nötropeniye ateşin eşlik etmesi durumudur. Mutlak nötrofil sayısı 500 hücre/mm^3'ün altında olan ya da 500-1000 hücre/mm^3 arasında olup 48 saat içinde 500 hücre/mm^3'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilir (1, 2). Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infections Disease Society of America, IDSA) ateşi, bir kez ölçülen oral sıcaklığın ≥ 38,3 ºC (101 ºF) olması veya ≥ 1 saat boyunca devam eden ≥ 38,0 ºC (100,4 ºF) sıcaklık şeklinde tanımlar (1). Çekirdek vücut sıcaklığını daha doğru yansıttığı için vücut sıcaklığı ölçümünde önerilen başlıca yöntem oral ölçümdür. Diğer taraftan aksiller ölçümün kullanımı da oldukça yaygındır ancak referans kabul edilen sıcaklık değerinin değişkenlik gösterdiği görülmektedir (3, 4). Ülkemizde aksiller ölçümün kullanımı daha yaygındır ve aksiller sıcaklığın bir kez > 38°C veya en az bir saat boyunca > 37,5°C olması ateş olarak kabul edilir (5, 6).

Nötropeni, kanser tedavisinin potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonunu temsil eder ve bakteriyel enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olmasıyla ilişkilidir (7). FN, hem çocuk ve hem de yetişkin kanser hastalarında görülebilen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. FN her yaş grubunu etkilese de çocuklarda kaynağı belli olmayan bakteriyel enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Kanser nedeniyle kemoterapi alan çocukların yaklaşık yarısında en az bir FN atağı gelişmektedir ve hasta başına ortalama 1,86 epizod bildirilmiştir (2, 7).

Nötrofil sayısının 100 hücre /mm^3'ün altında olması, uzamış nötropeni (> 7 gün), yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, platelet (PLT) sayısının 20.000 hücre/mm^3'ün altında olması, düşük hemoglobin düzeyi (Hb < 7 g/dL), yüksek vücut sıcaklığı (> 39,0 ºC) ve 96 saatten uzun süren ateş, çocuklarda FN için önemli risk faktörleri arasında yer alır (8-10). Yüksek CRP düzeyi (≥ 90 mg/L), düşük PLT sayısı (< 50.000 hücre/mm^3), hipotansiyon, tekrarlayan lösemi ve kemoterapinin sonu ile ateşin başlangıcı arasındaki sürenin yedi günden az olması şeklinde tanımlanan risk faktörlerinden az birinin eşlik ettiği FN'li hastalar yüksek riskli grupta kabul edilir (7). Ayrıca bakteriyel enfeksiyon kaynaklı FN'de antibiyotik tedavisine başlama süresinin uzaması, çocuklarda sepsis, yoğun bakıma kabul ve ölüm oranlarındaki artışla ilişkili bulunmuştur (11, 12). Pediatrik onkoloji hastalarında febril nötropeniye bağlı % 3 hatta % 10'a ulaşan ölüm oranları bildirilmiştir ve bu orandaki artışın FN risk faktörleriyle ilişkili olduğu görülmektedir (13,14).

Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların yanı sıra hasarlı hücre birikimine yol açan travma ve tümör nedeniyle başlayabilen inflamasyon cevabı proinflamatuar sitokin (IL-1β, IL-6, TNF-α vb.) düzeylerini artırır. Proinflamatuar sitokinler karaciğerden akut faz proteini CRP salınımını, parankim hücrelerden (akciğer, karaciğer, yağ vb.) prokalsitonin (PCT) salınımını uyarır, ayrıca vücut sıcaklığının 39°C'nin üzerindeki bir hedef değere kadar düzenlenmesine aracılık eder (15, 16). Mikroorganizmaların yanı sıra hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda ve kompleman sisteminin aktivasyonunda rol oynayan CRP, inflamasyonu takiben 4-6 saat içinde artmaya başlar ve yaklaşık 36. saatte pik değerine ulaşır. PCT ise başlıca tiroid bezinden üretilen kalsitonin hormonunun öncül formudur ancak enfeksiyon/septisemi durumunda tüm vücut hücreleri tarafından üretilebilir. PCT, inflamasyon cevabının 3. saatinde artmaya başlar ve 6. saatte pik değerlerine ulaşır (16). PCT'in bu özelliği bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsiste CRP'ye kıyasla daha erken tanı koyabilme avantajı sağlar. PCT, FN'li pediatrik kanser hastalarında bakterininin değerlendirilmesinde CRP'den daha üstün bir belirteç olarak önerilmektedir (17, 18). PCT'nin, Wnt yolunun yukarı regülasyonuna, reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa ve DNA metilasyonuna yol açarak inflamatuar kaskadı amplifiye ettiği ve toksik bir mediyatör olarak çalıştığı düşünülmektedir (19). Sağlıklı kişilerde ise PCT üretimi baskılanır ve serum düzeyi 0,05 ng/mL'nin altında tutulur (15) ancak mikrobiyal toksinler, endotoksinler, travma ve inflamatuar mediyatörler PCT salınımını artırır. PCT'nin 0,25 ng/mL üzerine çıktığı durumlarda antibiyotik tedavisine başlanabileceği önerilir (20).

CRP ve PCT'nin yanı sıra, klinik pratikte en sık kullanılan akut faz belirteçlerinden bir diğeri eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESR). ESR, inflamasyonun başlamasından sonraki 24-48 saat içinde yükselir ve inflamasyonun düzelmesiyle birlikte ESR yavaşça düşmeye başlar.

Kırmızı kan hücrelerini veya fibrinojen düzeylerini etkileyen herhangi bir durum ESR değerinde değişime yol açar ayrıca non-inflamatuar durumlar da (yaş, anemi, ilaçlar vb) ESR'de yükselmeye neden olabilir (15).

Platelet fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesi olan ortalama trombosit hacminin (MPV), inflamasyon, kronik inflamatuar hastalıkların seyri (hastalık aktivitesi, anti-inflamatuar tedavi etkinliği vb) ve kanser metastazı ile ilişkisi gösterilmiştir (21-23). Kanser hücrelerinin plateletler ile etkileşimi primer tümör alanından göçe ve metastaz oluşumuna olanak sağlamaktadır. İnflamatuar süreç sırasında ise plateletler, platelet-lökosit agregatları oluşturarak lökositlerle etkileşime girer ve başlıca bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede lökositleri destekler (23, 24). Ciddi sepsis ve septik şokta MPV'nin ilk 72 saatteki artışı, mortalite gibi olumsuz klinik sonuçlar için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (25).

Yakın dönem çalışmalarda hemogram ilişkili indekslerden nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve MPV ilişkili indekslerin (MPV/PLT, MPV/CRP ve MPV/PCT) kardiyovasküler hastalıklardan kansere kadar çeşitli hastalıklar için diyagnostik ve prognostik değeri gösterilmiştir (22, 26-28). Ancak kemoterapi sonrası FN atağı yaşayan pediatrik popülasyonda NLR, PLR, SII ve MPV-ilişkili indekslerdeki (MPV/PLT, MPV/CRP, MPV/PCT) değişimi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmada kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında gelişen FN atağında NLR, PLR, SII ve MPV-ilişkili hematolojik indekslerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem ve Çalışma Grupları

Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmaya 01.01.2020-01.12.2023 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniği'nde takip edilen kanser hastaları dahil edildi. Kanser tanısı nedeniyle kemoterapi almış olmak ve 0-16 yaş aralığında olmak çalışmanın başlıca dahil edilme kriterleridir. Bu kriterleri karşılayan toplam 133 hastanın sosyodemografik (yaş, cinsiyet), temel klinik özellikleri (geliş nedeni, öykü, tanı, antibiyotik kullanımı, komorbidite, D-vitamini eksikliği < 20 ng/mL vb. komplikasyonlar) ve hematolojik bulgularına ait veriler kaydedildi.

Mutlak nötrofil sayısı < $0,5x10^9$/L olan veya 0,5 ile $1x10^9$/L arasında olup 24-48 saat içinde $0,5x10^9$/L'nin altına düşmesi beklenen hastalarda aksiller sıcaklığın bir kez > 38°C veya en az bir saat boyunca > 37,5°C olması durumunda febril nötropeni tanısı konulmaktadır (5, 6). Bu tanı kriteri doğrultusunda pediatrik onkoloji hastalarından (POH) kemoterapiyi takip eden bir ay içinde en az bir kez FN atağı geçiren ve atak öncesinde transfüzyon almamış olan hastalar POH+FN grubuna (n = 40), ilgili çalışma tarihleri süresince kemoterapi sonrası FN atağı hiç bildirilmemiş hastalar ise POH grubuna (n = 58) dahil edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan, araştırılan değişkenler açısından ilgili verilerine ulaşılamayan ya da eksik verisi bulunan kanser hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Eksik veri bulunan durumlarda, eksikliğin veri analizi üzerinde yaratabileceği etkiler değerlendirilmiş ve bu hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Veriler, hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından doğrulanmış bir şekilde elde edilmiştir. Veri giriş sürecinde, doğruluk kontrolü çift kontrol yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Hematolojik İndekslerin Hesaplanması

Hastaların mevcut hemogram verileri kullanılarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR=nötrofil sayısı/lenfosit sayısı), platelet/lenfosit oranı (PLR=platelet sayısı/lenfosit sayısı), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII = platelet sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı), ortalama trombosit hacmi/platelet oranı (MPV/PLT=ortalama trombosit hacmi / platelet sayısı), MPV/C-reaktif protein oranı (MPV/CRP=MPV/C-reaktif protein düzeyi), MPV/prokalsitonin oranı (MPV/PCT=MPV/prokalsitonin düzeyi) hesaplandı.

Etik Kurul

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben başlanmıştır (Tarih: 01.12.2023, Toplantı-Karar No: 2023/12-513).

İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilktestleri) kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanıldı ve sonuçlar "ortalama ± standart sapma (SD)" şeklinde sunuldu. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U-testi kullanıldı ve sonuçlar "medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR)" şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenlere ait karşılaştırmalarda ise ki-kare testi kullanıldı ve sonuçlar sayı (n) / yüzde (%) olarak sunuldu. FN'nin potansiyel ve bağımsız prediktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler (yaş, ESR, CRP, MPV, PLR, MPV/PCT) ile çok değişkenli lojistik regresyon modelleri oluşturuldu (yaş, CRP, PLR ve MPV/PCT) ve FN için bağımsız prediktörler belirlendi. Grupların yaş ortalamaları anlamlı düzeyde farklılaştığı için potansiyel risk faktörleri olarak belirlenebilecek hemogram ve hematolojik indekslerin yanı sıra yaş faktörü de çok değişkenli regresyon analizlerine dahil edildi. Ayrıca prediktör değişkenlerden ESR, CRP, MPV, PLR, MPV/PCT için alıcı çalışma karakteristikleri (Receiver operating characteristics, ROC) analizi yapıldı. Her bir prediktör değişken için ROC eğrisi oluşturuldu ve eğri altında kalan alan (Area under the curve, AUC) hesaplanarak modelin ayırıcı gücü değerlendirildi. Optimal kesme noktalarının belirlenmesi için Youden indeksi (sensitivity + specificity – 1) kullanıldı ve bu indeksin maksimum olduğu değer, kesme noktası (cut-off) olarak belirlendi. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

POH ve POH+FN gruplarının sosyodemografik özellikleri ve hastalık öyküsüne ait bulguları ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. POH+FN grubu, kemoterapiden sonraki bir ay içinde en az bir FN atağı geçirmiş hastalardan oluşmaktadır ve 40 hasta için toplam 43 epizod tespit edilmiştir. FN grubunda üç hastada ikinci birer atak daha izlenmiştir ancak analizlerde sadece ilk ataklara ait veriler kullanılmıştır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken (p = 0,953), FN'si olan grupta ortanca yaş daha küçük, ilk kez kanser tanısı konduktan sonra geçen süre (yıl) daha kısadır (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). Her iki grupta katılımcıların yarıdan fazlasının akut lenfositik lösemi (ALL) tanısı almış hastalardan oluştuğu, ALL frekansı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir (p = 0,064). Her iki gruptaki hastaların hepsi kanser nedeniyle kemoterapi almış olmakla beraber FN'si olmayan gruptaki hastaların % 6,9'u kemoterapiye ek olarak radyoterapi de almıştır. Ayrıca iki grup arasında anlamlı fark oluşturacak sıklıkta hipertansiyon, diyabet vb. komorbiditeye rastlanmamıştır **(Tablo 1)**.

Tablo 1: Sosyodemografik özellikler ve hastalık öyküsü

	POH (*n = 58*)	POH + FN (*n = 40*)	*P*
Cinsiyet			0,953 [a]
Erkek	33 (% 56,9)	23 (% 57,5)	
Kız	25 (% 43,1)	17 (% 42,5)	
Yaş (yıl)	9 (8,25)	6 (4)	< 0,001 [b]
Kanser tipi			
Akut lenfositik lösemi (ALL)	38 (% 65,5)	33 (% 82,5)	0,064 [a]
Hodgkin lenfoma (HL)	6 (% 10,3)	-	
Akut miyeloid lösemi (AML)	5 (% 8,7)	4 (% 10)	
Diğer	9 (% 15,5)	3 (% 7,5)	
Kanser tanı yaşı (yıl)	2 (3,25)	1 (1)	< 0,001 [b]
Kemoterapi/Radyoterapi (+/+)	4 (% 6,9)	-	
Komorbidite			
Hipertansiyon	-	1 (% 2,5)	
Diyabet	3 (% 5,2)	-	
Serebrovasküler olay (SVO)	1 (% 1,7)	-	
Nörofibromatozis	1 (% 1,7)	1 (% 2,5)	
Epilepsi	1 (% 1,7)	1 (% 2,5)	
Pnömoni	-	1 (% 2,5)	

[a] Ki-kare testi. Veriler *n* ve yüzde (%) şeklinde sunuldu.

[b] Mann-Whitney U testi. Veriler medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunuldu.

POH: Pediatrik onkoloji hastaları, **POH+FN:** Febril nötropenisi olan pediatrik onkoloji hastaları

POH ve POH+FN gruplarının tanı/tedavi süreçlerine ait klinikopatolojik özellikleri ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2: Tanı/tedavi süreçlerine ait klinikopatolojik özellikler

	POH (*n = 58*)	POH + FN (*n = 40*)	*P*
Geliş nedeni			
Kontrol	47 (% 81)	17 (% 42,5)	0,002 [a]
Ateş	7 (% 12,1)	30 (% 75)	0,015 [a]
Kemoterapi	3 (% 5,2)	5 (% 12,5)	
Öksürük/nefes darlığı	7 (% 12,1)	3 (% 7,5)	
Halsizlik	3 (5,2)	11 (% 27,5)	
Kanama (burun, diş eti vb.)	-	1 (% 2,5)	
Üşüme-titreme	-	-	
Arrest	-	-	
FN tanı/neden			
Odağı belli olmayan	-	37 (% 92,5)	
Akut lenfadenit	-	1 (% 2,5)	
Akut gastroenterit	-	1 (% 2,5)	
Pnömoni	-	1 (% 2,5)	
Hospitalizasyon	9 (% 15,5)	34 (% 85)	< 0,001 [a]
Hospitalizasyon (gün)	4 (6,5)	10,5 (15,5)	0,012 [b]
Kan kültürü istemi	26 (% 44,8)	33 (% 82,5)	< 0,001 [a]
Kan kültürü sonuç			
Üreme yok	21 (% 80,8)	27 (% 81,8)	0,918 [a]
S. epidermidis	5 (% 19,2)	2 (% 6,1)	
S. haemolyticus	-	3 (% 9,1)	
S. hominis	-	1 (% 3)	
En az bir antibiyotik kullanımı	12 (% 20,7)	36 (% 90)	< 0,001 [a]
İkinci bir antibiyotik kullanımı	2 (% 3,4)	23 (% 57,5)	
Komplikasyon			
D-vit eksikliği	25 (% 43,1)	4 (% 10)	
Nefropati	1 (% 1,7)	-	
Sepsis	-	2 (% 5)	
Anemi	-	1 (% 2,5)	
Taşikardi	-	1 (% 2,5)	
Mortalite	-	-	

[a] Ki-kare testi. Veriler *n* ve yüzde (%) şeklinde sunuldu.

[b] Mann-Whitney U testi. Veriler medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunuldu.

POH: Pediatrik onkoloji hastaları, **POH+FN:** Febril nötropenisi olan pediatrik onkoloji hastaları.

FN'si olmayan grubun kliniğe başvuru nedeni ağırlıklı olarak kontrol amaçlı (p = 0,002)

iken FN'si olan hastalar başlıca ateş şikâyeti (p = 0,015) ile başvuru yapmış ve % 92,5'i odağı belli olmayan FN tanısı almıştır. FN'si olan grupta hastaneye yatışı (hospitalizasyon) yapılan hasta sayısı daha çok ve hastanede kalış süresi (gün) de daha uzundur (sırasıyla p<0,001, p=0,012). FN grubunda kan kültürü istemi yapılan hasta sayısı anlamlı olarak daha yüksektir (p < 0,001) ve her iki grupta kan kültürü sonuçlarında ağırlıklı olarak üreme olmadığı görülmekle birlikte gruplar arasında anlamlı fark da bulunmamaktadır (p = 0,918). FN grubunda en az bir antibiyotik türünün kullanıldığı hasta sayısı anlamlı olarak daha çoktur (p < 0,001) ve FN'li hastaların % 57,5'inde ikinci bir antibiyotik türünün kullanıldığı görülmektedir. Her iki gruptaki hastaların tedavi/takip süreçlerinde izlenen komplikasyonlar arasında en sık görüleni vitamin-D eksikliğidir ve 2020-2023 yılları süresince araştırma örneklemi oluşturan hastaların hiçbirinde kayıp yaşanmamıştır.

POH ve POH+FN gruplarının hemogram ve hematolojik indekslerine ait bulgular ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları **Tablo 3**'te sunulmuştur.

Tablo 3: Hemogram bulguları ve hematolojik indeksler

	POH (n = 58)	POH + FN (n = 40)	P
Nötrofil (10^3/µL)	3,08 (2,04)	0,1 (0,31)	< 0,001[a]
Lenfosit (10^3/µL)	2,24 (1.41)	0,49 (0,48)	< 0,001[a]
Monosit (10^3/µL)	0,54 (0,31)	0,1 (0,19)	< 0,001[a]
Eozinofil (10^3/µL)	0,06 (0,12)	0,01 (0,03)	< 0,001[a]
Bazofil (10^3/µL)	0,02 (0,03)	0,00 (0,01)	< 0,001[a]
Lökosit (10^3/µL)	6,29 ± 2,79	0,91 ± 0,55	< 0,001[b]
Platelet (10^3/µL)	253,5 (123,75)	81,5 (103,25)	< 0,001[a]
Hb (g/dL)	12,95 ± 1,36	9,48 ± 1,47	< 0,001[b]
ESR (mm/sa)	9 (18)	40 (28,75)	< 0,001[a]
CRP (mg/L)	2 (2,61)	13,02 (40,27)	< 0,001[a]
PCT (ng/mL)	0,08 (0,11)	0,3 (0,11)	< 0,001[a]
MPV (fL)	9,66 ± 0,9	10,85 ± 1,18	< 0,001[b]
NLR (nötrofil/lenfosit)	1,21 (0,71)	0,26 (0,49)	< 0,001[a]
PLR (platelet/lenfosit)	111,43 (52,96)	225,86 (223,04)	<0,001[a]
SII (platelet x nötrofil / lenfosit)	331 (191,93)	17,29 (60,3)	< 0,001[a]
MPV/PLT	0,04 (0,02)	0,13 (0,18)	< 0,001[a]
MPV/CRP	4,89 (5,24)	0,75 (0,97)	< 0,001[a]
MPV/PCT	135,18 (242,02)	37,02 (12,02)	< 0,001[a]

[a] Mann-Whitney U testi. Veriler medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunuldu.

[b] Bağımsız örneklem t-testi. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde sunuldu.

POH: Pediatrik onkoloji hastaları, **POH+FN:** Febril nötropenisi olan pediatrik onkoloji hastaları, **Hb:** Hemoglobin, **ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **PCT:** prokalsitonin, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **NLR:** nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** platelet/lenfosit oranı, **SII:** sistemik immün-inflamasyon indeksi (platelet x nötrofil / lenfosit), **PLT:** platelet.

FN grubunda nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, lökosit, platelet sayısı ve Hb düzeyi anlamlı olarak düşük, ESR, CRP ve PCT düzeyleri ile MPV anlamlı olarak yüksektir (p < 0,001). Hematolojik indekslerden NLR ve SII, FN grubunda anlamlı olarak düşük, PLR ise yüksektir (p < 0,001). MPV ilişkili indekslerden MPV/PLT, FN grubunda anlamlı olarak yüksek iken MPV/CRP ve MPV/PCT ise düşüktür (p < 0,001). FN'nin potansiyel ve bağımsız prediktif faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yürütülen lojistik regresyon analiz sonuçları **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 4: Febril nötropeni için prediktif faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Yaş	1,193	1,071-1,33	0,001	1,087	0,773-1,53	0,63
ESR	1,133	1,080-1,189	< 0,001			
CRP	1,904	1,427-2,541	< 0,001	1,674	0,974-2,877	0,062
MPV	2,893	1,789-4,677	< 0,001			
PLR	1,011	1,005-1,016	< 0,001	1,008	0,989-1,027	0,424
MPV/PCT	1,233	1,107-1,375	< 0,001	1,217	1,015-1,459	0,034

OR: risk oranı (odds ratio), **CI:** güven aralığı (confidence interval), **ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **PLR:** platelet/lenfosit oranı, **MPV/PCT:** ortalama trombosit hacmi/prokalsitonin.

Tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları yaş, ESR, CRP, MPV, PLR ve MPV/PCT'nin FN için potansiyel prediktif faktörler olduğunu göstermektedir (yaş için p = 0,001; diğer değişkenler için p < 0,001). Potansiyel prediktif faktörlerden yaş, CRP, PLR ve MPV/PCT ile oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde sadece MPV/PCT'nin febril nötropeni için bağımsız prediktif faktör olduğu görülmektedir (OR: 1,217, 95% CI: 1,015-1,459, p = 0,034).

Febril nötropeninin potansiyel prediktif faktörleri olarak belirlenen sürekli değişkenler (ESR, CRP, MPV, PLR ve MPV/PCT) için alıcı çalışma karakteristikleri (receiver operating characteristics, ROC) eğrileri oluşturuldu ve her bir faktörün optimal kesme noktası (cut-off), duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) yüzdeleri (%) belirlendi. Oluşturulan ROC eğrileri için eğrinin altındaki alan (AUC), optimal kesme noktası, duyarlılık ve özgüllük sonuçları değerlendirildiğinde febril nötropeniyi en iyi yordayan faktörün MPV/PCT olduğu görülmektedir. MPV/PCT için optimal kesme değeri, % 89,7 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 57,33'tür (AUC: 0,985, 95% CI: 0,968-1, p < 0,001) **(Tablo 5)**.

Tablo 5: ROC (receiver operating characteristics) analizi sonuçları

	AUC	95% CI	P	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
ESR	0,902	0,846-0,958	< 0,001	> 19,5	97,5	67,2
CRP	0,966	0,933-0,998	< 0,001	> 6,95	87,5	100
MPV	0,780	0,691-0,869	< 0,001	> 9,35	90	48,3
PLR	0,718	0,599-0,837	< 0,001	> 172,03	67,5	81
MPV/PCT	0,985	0,968-1	< 0,001	< 57,33	89,7	100

AUC: eğrinin altındaki alan (area under the curve), **CI:** güven aralığı (confidence interval), **ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **PLR:** platelet/lenfosit oranı, **MPV/PCT:** ortalama trombosit hacmi/prokalsitonin.

TARTIŞMA

FN grubu ağırlıklı olarak ALL tanısı almış (% 82,5), ortanca yaşı altı olan çocuk hastalardan oluşmaktadır. Bu çocukların hepsi kanser nedeniyle kemoterapi almış ve kemoterapiden son-

raki bir ay içinde en az bir FN atağı geçirmiştir (40 hasta için toplam 43 epizod). Ağırlıklı olarak yüksek ateş şikâyeti (%75) ile hastaneye başvuran ve herhangi bir komorbiditesi bulunmayan (% 90) FN'li hastaların % 82,5'inde kan kültürü istemi yapılmış ve bakılan kültür sonuçlarının % 81,8'inde herhangi bir üreme (bakteriyel, fungal, viral) tespit edilmemiştir. Mevcut tablo, FN grubundaki hastalarda görülen FN ataklarının kemoterapiye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, nötropeni ve FN, miyelosüpresif kemoterapinin en yaygın görülen komplikasyonlarından birisidir ve önemli oranda hospitalizasyon ve mortalite nedenidir.Pediatrik kanser hastalarında nötropeni/FN'ye bağlı ortalama 8 gün hospitalizayon süresi ile % 0,4 ila % 3 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir. Bu oran yetişkinlerde daha yüksektir; hematolojik maligniteler için % 7,4, solid tümörler için % 2,6 - % 7,0 (29). Mevcut çalışmada FN grubundaki hastaların % 92,5'inin odağı belli olmayan FN tanısı ile % 85 oranında hospitalize edildiği ve ortanca 10,5 gün süre ile hastane ortamında tedavi edildiği görülmektedir. Yine bu gruptaki hastaların % 90'ında en az bir, % 57,5'inde ise ikinci bir antibiyotik uygulaması yapılmıştır. Hospitalizasyon sürecinde FN grubundaki hastaların % 80'inde herhangi bir komplikasyon izlenmemiş ve hasta kaybı yaşanmamıştır. Özellikle düşük gelirli ülkelerde kanserli çocuklarda enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı, yüksek kaynaklara sahip ülkelere kıyasla 20 kat daha fazladır. Bu durumun antibiyotik uygulaması ve yönetiminde gecikmelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (30). Çalışmamızda FN hastalarının büyük bir kısmında herhangi bir enfeksiyon etkeninin tespit edilmediği görülmektedir. Enfeksiyon etkeni tespit edilmeyen hastalarda antibiyotik kullanımının tedavi sürecine etkisi üzerine yapılan çalışmalar, tedaviye yanıtı ve hastanın prognozunu nasıl etkilediği konusunda farklı sonuçlar sunmaktadır. Ancak akut lösemisi olan ve yüksek doz kemoterapi alan hastalarda profilaktik/ampirik antibiyotik kullanımının FN insidansını ve enfeksiyona bağlı mortalite oranlarını azalttığı görülmektedir (31-33).

Hematojik kanserlerde miyelosüpresif kemoterapinin bir sonucu olarak total kan hücre sayılarında azalma, inflamasyon cevabının göstergelerinde ise artış görülmektedir. Pediatrik onkoloji hastalarında yoğun kemoterapiyle birlikte başlıca nötrofil sayısının 100 hücre/mm^3, lökosit sayısının 300 hücre/mm^3, monosit sayısının 100 hücre/mm^3, platelet sayısının 20.000 hücre/mm^3 ve Hb'nin 7 g/dL'nin altında olması, CRP'nin ise 90 mg/L ve üzerinde olması FN için başlıca negatif risk faktörleri olarak bildirilmiştir (10,34). Mevcut çalışmada FN grubunda nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, lökosit, platelet sayısı ve Hb düzeyi anlamlı olarak düşük, ESR, CRP, PCT ve MPV ise yüksek bulundu. Ayrıca FN grubunda izlenen ortalama nötrofil sayısındaki dramatik düşüşün (yaklaşık 20 kat), hematolojik indekslerden NLR ve SII'de azalmaya, lenfosit sayısındaki düşüşün ise (yaklaşık 5 kat) PLR'deki artışa yol açtığı görülmektedir. Çeşitli kanser türleri ve FN'de NLR, PLR ve/veya SII olası prognostik prediktörler olarak önerilmiştir (26,28, 35-37). Ancak kemoterapi sonrası FN atağı yaşayan pediatrik popülasyonda NLR, PLR ve SII düzeylerindeki değişimi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır.

CRP ve PCT, klinik uygulamalarda, özellikle FN'nin erken tanısında büyük bir önem taşımaktadır. Yüksek CRP düzeyi, inflamasyonun varlığını işaret etse de PCT'nin enfeksiyon spesifikliği sayesinde klinik yönlendirmede daha belirgin bir rehber olabileceği düşünülmektedir. İlk 24 saat içindeki CRP ve PCT düzeylerinin kan dolaşımı enfeksiyonlarını öngörmede klinisyenler için yol gösterici olabileceği önerilmektedir (6). Özellikle PCT, inflamasyonda klinik seyrin takibinde önemli bir göstergedir ve daha spesifik bir faktör olması özelliğiyle FN prognozunda CRP'ye kıyasla daha üstün bir belirteç olarak kabul edilmektedir (17,18, 38-40). Nitekim, PCT'nin kanser olmayan kişilere kıyasla kanser hastalarında, ayrıca kanser hastalarında ateşin ve/veya enfeksiyonun eşlik etme durumuna göre katsal artışlar gösterdiği bildirilmiştir (19). PCT'nin, ateş ve enfeksiyonun eşlik ettiği kanserli hastalarda belirgin bir artış gösterdiği gözlemi, bu parametrenin enfeksiyon yönetiminde klinik kararları etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, FN riski taşıyan hastalarda PCT ve CRP düzeylerinin takibi, tedavi sürecinin optimize edilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için önemli bir strateji olabilir.

Çalışmamızda FN atağı olan kanserli çocuklarda trombositopeniye MPV artışının eşlik ettiği görülmektedir. MPV, platelet aktivitesini yansıtmaktadır ve fizyolojik koşullarda platelet sayısıyla ters orantılıdır. Ancak çeşitli patolojilerde bu fizyolojik oran bozulabilir. MPV, başlıca kardiyovasküler hastalıklar ve kanser olmak üzere birçok inflamatuar durumun seyri ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir (24). FN atağı yaşayan yetişkin kanser hastalarında yüksek MPV düzeyinin mortalite ve ciddi medikal komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Ancak literatürde kemoterapi sonrası FN atağı yaşayan pediatrik popülasyonda MPV ve MPV ilişkili indekslerdeki (MPV/PLT, MPV/CRP, MPV/PCT) değişimi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmada FN'si olmayan gruba kıyasla FN grubunda MPV'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca platelet düzeyindeki azalma, CRP ve PCT düzeylerindeki artışla ilişkili olarak MPV/PLT, FN grubunda anlamlı olarak yüksek, MPV/CRP ve MPV/PCT ise düşük bulunmuştur.

Çalışma bulgularımız yaşın, ESR, CRP, MPV, PLR ve MPV/PCT'nin FN için potansiyel prediktif faktörler olduğunu göstermektedir. PCT düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olsa da (yaklaşık 3 kat) PCT'nin FN için potansiyel risk faktörleri arasında yer almayışı muhtemelen PCT için verilerin normal dağılım göstermemesinden kaynaklanmaktadır. Benzer durumun NLR ve SII için de geçerli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmanın tez merkezli oluşu, ulaşılabilen örneklem büyüklüğünün görece küçük olması nedeniyle grupların sosyodemografik ve temel klinik özellikleri arasında yaş değişkeni için de grupların normal dağılımı sağlanamamıştır. Mevcut fark her ne kadar katsal bir düzeyde olmasa da FN grubunun ortanca yaşı anlamlı olarak daha küçüktür. Bu nedenle çok değişkenli regresyon analizine yaş faktörü de dahil edilmiştir. Nitekim, FN için potansiyel risk faktörleri olabilecek değişkenler arasında MPV/PCT'nin tek bağımsız prediktif faktör olduğu ayrıca yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmektedir (57,33 optimal kesme değeri için % 89,7 duyarlılık ve %100 özgüllük). Çok değişkenli regresyon modelinde CRP, FN için bağımsız bir prediktif faktör olarak tanımlanamamıştır ancak CRP için p değeri 0,062 düzeyindedir ve ROC analizi sonuçlarına göre CRP'nin nerdeyse MPV/PCT kadar yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmektedir (6,95 optimal kesme değeri için % 87,5 duyarlılık ve %100 özgüllük, $p < 0,001$). Çalışmamızın bulguları, FN'nin erken tanı ve tedavisinde hematolojik parametrelerin kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu parametrelerin klinik pratikte etkin bir şekilde kullanımı, daha geniş örneklem çalışmaları ve prospektif analizlerle desteklenmelidir. Sonuç olarak, mevcut bulgularımızdan yola çıkarak pediatrik kanser hastalarında araştırdığımız hematolojik indeksler arasında MPV/PCT oranının kemoterapi sonrasında gelişebilen FN atağını yordayan başlıca değişken olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmanın tek merkezli oluşu nedeniyle ilgili analizler görece küçük bir örneklemde yürütülmüştür. FN'nin bağımsız prediktif faktörlerini belirleyebilmek için sosyodemografik ve temel klinik özellikleri açısından birbirinden faklılaşmayan iki grup oluşturulmaya çalışılmış ancak yaş değişkeni için normal dağılım sağlanamamış ve gruplar arasında anlamlı fark oluşmuştur. Çok değişkenli regresyon analizine yaş faktörünün de dahil edilmesiyle bu kısıtlılık giderilmeye çalışılmıştır. Ayrıca çalışmada alt kanser gruplarında yeterli örneklem sayısına ulaşılması durumunda araştırılan değişkenler açısından farklı kanser türleri (ALL, AML, HL, solid tümorler) arasında da karşılaştırmalar yapılması planlamıştır ancak her iki grupta ALL tanısı almış hasta sayısı daha fazla olmasına karşın diğer kanser türlerinde (başlıca AML ve HL olmak üzere) yeterli hasta sayısına ulaşılamamıştır. Yine benzer nedenle kan kültürü sonuçları (Gr +/-), kullanılan antibiyotik türleri gibi değişkenler açısından da yapılabilecek karşılaştırmalar mümkün olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34(6):730–51.

2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56–93.

3. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary. Clin Infect Dis. 2004;39(1):49–52.

4. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile Neutropenia. PLoS One. 2014;9(10):e108969.

5. Kebudi R, DEvecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri (Definitions and diagnostic approach in childhood febrile neutropenia). Flora. 2004;2:73–105.

6. Özdemir ZC, Düzenli-Kar Y, Canik A, Küskü-Kiraz Z, Özen H, Bör Ö. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. Turk J Pediatr. 2019;61(3):359–67.

7. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, et al. Diagnosis and management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients - a systematic review. Diagnostics. 2022;12(8):1800.

8. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J Pediatr (Rio J). 2007;83:54–63.

9. Thangthong J, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, et al. Predictive factors of severe adverse events in pediatric oncologic patients with febrile neutropenia. Asian Pacific J Cancer Prev. 2020;21(12):3487–92.

10. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on febrile neutropenia in pediatric oncological patients undergoing chemotherapy. Children. 2021;8(12):1086.

11. Llamas R, Acosta M, Silva J. Management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. J Pediatr Neonatal Care. 2019;9(1):22–6.

12. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric febrile neutropenia: Change in etiology of bacteremia, empiric choice of therapy and clinical outcomes. J Pediatr Hematol Oncol. 2020;42(6):e445–51.

13. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7958–66.

14. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk factors for microbiologically-documented infections, mortality and prolonged hospital stay in children with febrile neutropenia. Indian Pediatr. 2018;55(10):859–64.

15. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. Open forum Infect Dis Oxford Univ Press. 2015;2(3):ofv098.

16. Niehues T. C-reactive protein and other biomarkers the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection. LymphoSign J. 2018;5(2):35–47.

17. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. Cancer Res Treat. 2011;43(3):176–80.

18. Lin SG, Hou TY, Huang DH, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and neutropenia-a systemic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(10):e182–8.

19. Durnaś B, Wątek M, Wollny T, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. Onco Targets Ther. 2016;9:469–75.

20. Christ-Crain M, Schuetz P, Huber AR, Müller B. Procalcitonin: Importance for the diagnosis of bacterial infections. Laboratoriums Medizin. 2008;65(9):559-68.

21. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. Ann Med. 2012;44(8):805–16.

22. Choi A, Park I, Lee HS, Chung J, Kim MJ, et al. Usefulness of complete blood count parameters to predict poor outcomes in cancer patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department. Ann Med. 2022;54(1):599–609.

23. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, et al. Relation of mean platelet volume (MPV) with cancer: A systematic review with a focus on disease outcome on twelve types of cancer. Curr Oncol. 2023;30(3):3391–420.

24. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. Mediators Inflamm. 2019;17:9213074.

25. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. PLoS One. 2015;10(3):1–13.

26. Halalsheh OM, Al Zu'bi YO, Al Sharie AH, et al. The prognostic utility of lymphocyte-based measures and ratios in chemotherapy-ınduced febrile neutropenia patients following granulocyte colony-stimulating factor therapy. Med. 2022;58(11):1508.

27. Ma K, Zhang Y, Hao J, Zhao J, Qi Y, Liu C. Correlation analysis of systemic immune inflammatory index, serum IL-35 and HMGB-1 with the severity and prognosis of sepsis. Pakistan J Med Sci. 2023;39(2):497–501.

28. Wang H, Huang Z, Xu B, et al. The predictive value of systemic immune-inflammatory markers before and after treatment for pathological complete response in patients undergoing neoadjuvant therapy for breast cancer: a retrospective study of 1994 patients. Clin Transl Oncol. 2024;1–13(0123456789).

29. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: A beast of burden that needs to be tamed? Oncologist. 2022;27(8):625–36.

30. Nessle CN, Njuguna F, Dettinger J, et al. Barriers to and facilitators of effective management of fever episodes in hospitalised Kenyan children with cancer: protocol for convergent mixed methods study. BMJ Open. 2023;13(11):e078124.

31. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: Use of prophylactic antibiotics. Br J Cancer. 2009;101:11–4.

32. Mohammed HB, Yismaw MB, Fentie AM, Tadesse TA. Febrile neutropenia management in pediatric cancer patients at Ethiopian Tertiary Care Teaching Hospital. BMC Res Notes. 2019;12(1):1–6.

33. Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, et al. The golden hour: Sustainability and clinical outcomes of adequate time to antibiotic administration in children with cancer and febrile neutropenia in Northwestern Mexico. JCO Glob Oncol. 2021;(7):659–70.

34. Green LL, Goussard P, Van Zyl A, Kidd M, Kruger M. Predictive indicators to identify high-risk paediatric febrile neutropenia in paediatric oncology patients in a middle-income country. J Trop Pediatr. 2018;64(5):395–402.

35. Mikoshiba T, Saito S, Ikari Y, et al. Usefulness of hematological inflammatory markers in predicting severe side-effects from induction chemotherapy in head and neck cancer patients. Anticancer Res. 2019;39(6):3059–65.

36. Kim YJ, Kang J, Ryoo SM, Ahn S, Huh JW, Kim WY. Platelet-lymphocyte ratio after granulocyte colony stimulating factor administration: An early prognostic marker in septic shock patients with chemotherapy-ınduced febrile neutropenia. Shock. 2019;52(2):160–5.

37. Kumazawa S, Mizuno T, Muramatsu N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with occurrence of febrile neutropenia in patients treated with 5-fluorouracil and cisplatin. In Vivo. 2022;36(5):2319–83.

38. Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(2):107–11.

39. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. Br J Pharmacol. 2010;159(2):253–64.

40. Chambliss AB, Patel K, Colón-Franco JM, et al. AACC guidance document on the clinical use of procalcitonin. J Appl Lab Med. 2023;8(3):598–634.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:295-299/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANELERDE ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE SIK KULLANILAN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM (RIZA) FORMLARININ OKUNABİLİRLİĞİ YETERLİ Mİ ?

IS THE READABILITY OF INFORMED CONSENT FORMS COMMONLY USED IN ORTHOPAEDICS AND TRAUMATOLOGY DEPARTMENTS IN TERTIARY HOSPITALS SUFFICIENT ?

Recep ALTIN, Bilge Kağan YILMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Ameliyatlardan önce hasta ve doktoru arasında aydınlatılmış onam formları adeta bir sözleşmedir. Onam formları hasta tarafından okunabilir ve anlaşılabilir olmalıdır. Okunabilirlik düzeyi tüm metinler için anlaşılabilirlik açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmada üçüncü basamak bir hastanede alınan ortopedik cerrahi onam formlarının okunabilirlik düzeyini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Üçüncü basamak tıp fakültesi hastanesinde, Ortopedik cerrahi öncesi kullanılan 28 tane onam formlarının kelime, hece, harf ve karakter sayıları tespit edildi. Ateşman ve Bezirci-Yılmaz formülleri ile okunabilirlik puanları tespit edildi. İstatistiksel analizler SPSS 26.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Ateşman ölçeğine göre OP=51,35 ± 4,62 ve Bezirci-Yılmaz ölçeğine göre OP= 11,16 ± 1,81 olarak ölçülmüştür. Ateşman ölçeğine göre onamların okunabilirliği için lise seviyesi 11-12 yıllık eğitim gerekmekteyken, Bezirci-Yılmaz ölçeğine göre ortaöğretim (lise) düzeyinde eğitim gerekmektedir.

SONUÇ: Üçüncü basamak hastanelerde kullanılan ortopedik cerrahi onam formlarının lise eğitim düzeyinde birikim gerektirecek durumda olduğu saptandı. Türkiye'deki ortalama okuma yılı olan yaklaşık 6 yıllık eğitim gerektiren düzeye bu onam formlarını sadeleştirilmesini öneriyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Ortopedi ve Travmatoloji, Onay Formu, Okunabilirlik Düzeyi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Informed consent forms are almost a contract between the patient and his/her physician before surgery. Consent forms should be readable and understandable by the patient. The level of readability is important for understandability of all texts.In this study, we investigated the readability level of orthopaedic surgical consent forms obtained in a tertiary care hospital.

MATERIAL AND METHODS: The number of words, syllables, letters and characters in 28 consent forms used before orthopedic surgery in a tertiary medical faculty hospital were determined. Readability scores were determined with Ateşman and Bezirci-Yılmaz formulae. Statistical analyses were performed with SPSS 26.0 package programme.

RESULTS: RS=51.35 ± 4.62 according to Ateşman scale and RS= 11.16 ± 1.81 according to Bezirci-Yılmaz scale. According to Ateşman scale, 11-12 years of high school level education is required for the readability of consents, while according to Bezirci-Yılmaz scale, secondary (high school) level education is required.

CONCLUSIONS: It was determined that orthopedic surgery consent forms used in tertiary hospitals required high school education level knowledge. We recommend that these consent forms be simplified to the level that requires approximately 6 years of education, which is the average number of years of education in Turkey.

KEYWORDS: Orthopaedics and Traumatology, Consent Form, Readability Level.

Geliş Tarihi / Received: 28.11.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 06.02.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Recep ALTIN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı
E-mail: recepaltin_esogu@hotmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6162-0666, 0000-0002-2765-7833
Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (02.12.2022/16).

INTRODUCTION

The quality of texts increases when they can be read and understood. Texts that are not understood by the audience they address are of little value. Some scientific scales evaluate the comprehensibility of written texts through the level of readability (1).

With the widespread use of the internet in today's world, it has become easier for people to access all kinds of information. In the field of health, patients can easily access all information about their diseases and treatment approaches to written and visual materials via the internet. However, there is so much information on the internet that their reliability is questioned. Detailed informed consent forms obtained before surgical procedures are the most reliable official texts. They are reliable official documents that create legal responsibility between the patient and the surgeon.

In today's world, the workload of orthopaedics and traumatology department has increased due to the increase in population and industrialisation. Especially trauma and elective surgeries have increased considerably in recent years. Patients want to know why surgery is necessary, which surgical procedure will be performed and the risks of this procedure by getting information about their disease. The patient should be informed in detail by his/her physician. Otherwise, legal problems may arise. It is very important that the patient is informed that orthopaedic surgeries may have some risks in the preoperative, operative and postoperative period and that they are performed with the full consent of the patient.

The most frequently used readability scales worldwide are Gunning fog (2) and Flesch-Kincaid (3). Since Turkish has a different root in terms of language structure, more than these scales is needed to give objective results. Ateşman (4) and Bezirci-Yılmaz (5) scales are much more objective in determining the readability level of Turkish texts. These scales provide an average objective score considering the number of sentences, words, syllables and letters in the text that are expected to be understood. Our study aimed to evaluate the readability level of informed consent forms used in orthopaedics and traumatology clinics in tertiary care hospitals with the more used readability level scales in Turkey.

MATERIALS AND METHODS

In the study, 28 surgical informed consent forms related to the orthopaedics and traumatology department were obtained from the Quality Unit of Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Faculty Hospital. The consent forms were divided into four groups: trauma surgery, hand surgery, arthroscopic surgery and elective surgery. These forms were evaluated with Ateşman and Bezirci-Yılmaz readability formulae.

Readability Scale Calculation

For the calculation of Ateşman readability scale, the calculation is made by taking the first 100 words of the text through the formula. Ateşman readability score (RS) is a scale between 0-100, which becomes easier to read as the score increases. It is calculated with the formula below.

$$RS = 198.825 - (40.175 \times X_1) - (2.610 \times X_2)$$

(RS: Readability Score, X_1: Total number of syllables/total number of words, X_2: Total number of words/Total number of sentences)

A comparison of Ateşman readability scores according to education level is shown and is taken as a reference in the evaluation **(Table 1)**.

Table 1: The educational status equivalent of the readability score calculated with the Ateşman Readability Scale

READABILITY SCORE	EDUCATIONAL STATUS
90–100	It can be read by someone who is in the 4th grade of primary school and below.
80–89	It can be read by anyone studying at the 5th or 6th grade level.
70–79	It can be read by anyone studying at the 7th or 8th grade level.
60–69	It can be read by anyone studying at the 9th or 10th grade level.
50–59.	It can be read by anyone studying at the 11th or 12th grade level.
40–49	It can be read by someone studying at the 13th or 15th grade level.
30–39	It can be read by someone with an undergraduate degree.
≤29	Can be read by anyone with a graduate degree

Bezirci-Yılmaz readability scale is developed according to the text's number of words and syllables. The higher the readability score, the harder it is to read and the lower the score, the easier it is to read. This scale uses the readability Score and Average Word Count (AWC). It is calculated with the formula below.

$$RS = \sqrt{AWC} \times [(H_3 \times 0.84) + (H_4 \times 1.5) + (H_5 \times 3.5) + (H_6 \times 26.25)]$$

(RS: Readability score, AWC: Average Word Count, H3: Average number of words with 3 syllables, H4: Average number of words with 4 syllables, H5: Average number of words with 5 syllables, H6: Average number of wo rds with 6 or more syllables)

The education level equivalent of the readability score is shown and taken as a reference in the evaluation **(Table 2)**. Formulas were calculated by the computer programme developed by Bezirci-Yılmaz.

Table 2: The educational levels equivalent of the readability score calculated with the Yılmaz-Bezirci Readability Scale

READABILITY SCORE	EDUCATIONAL STATUS
1-8	Primary School
9-12	Secondary School (High School)
13-16	Undergraduate
16+	Akademic level education

Ethical Committee

The study was conducted according to the decision of the Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee dated 02.12.2022 and numbered 2022/16.

Statistical Analysis

Categorical variables were presented as percentage and frequency. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation. ANOVA test was used to compare continuous variables between groups. Statistical analyses were performed with SPSS 26.0 package programme.

RESULTS

A total of 28 informed consent forms were used in the study. Orthopaedic surgery consents were divided into four groups as trauma surgery consents (n=11), arthroscopic surgery consents (n=6), hand surgery consents (n=9) and elective surgery consents (n=2). According to the Ateşman readability scale, the consent form's readability score, 11-12 years of education level (high school) is required for the readability of the consent forms. According to the Bezirci-Yılmaz readability scale, it is 11.16 ± 1.81. The appropriate education level is secondary high school **(Table 3)**.

Table 3: Average scores of orthopedic surgical consents calculated according to Ateşman and Bezirci-Yılmaz readability scales and corresponding education levels

	NUMBER	MINIMUM	MAXIMUM	MEAN (Standart Deviation)	EDUCATONAL STATUS
ATEŞMAN	28	43,68	59,71	51,3507±4,6238	11-12 years Secondary School (High School)
BEZİRCİ YILMAZ	28	7,63	13,79	11,9163±1,8135	

When the readability level of the consent forms was compared between the groups, it was found that hand surgery consent forms were the consent forms that required the highest level of education. The comparative scores of the consent form groups according to Ateşman and Bezirci-Yılmaz scales are shown in **Figure 1**.

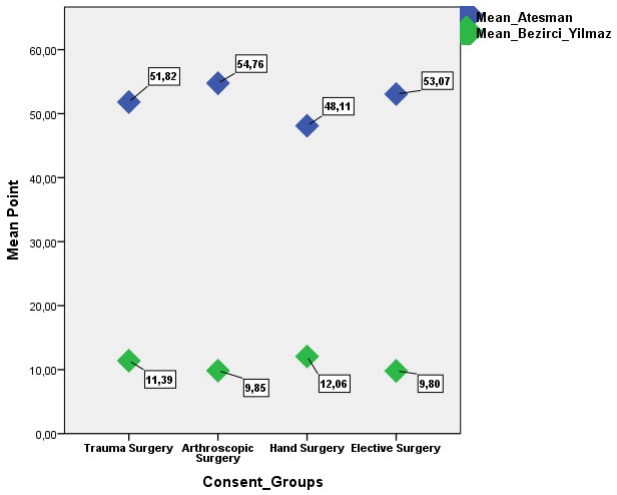


Figure 1: Comparative scores of consent form groups according to Bezirci-Yılmaz and Ateşman scales

When the consent forms were evaluated in groups according to the results of these two inversely curved scales, the readability levels were similar in general according to both scales. If we look at the consent form groups in detail, the consent form of the hand surgery group received the lowest score with a mean score of 48.11 according to the Ateşman scale and the readability level was evaluated as readable by a person educated at the 13th or 15th grade level.

The same group of forms received the highest score with a mean score of 12.06 according to the Bezirci-Yılmaz scale. It were evaluated as readable by someone educated at the secondary (high school) level. Education levels corresponding to the mean scores across groups are shown in detail **(Table 4)**.

Table 4: Education levels of orthopedic surgery consent form groups corresponding to the average scores calculated according to the Ateşman and Bezirci-Yılmaz readability scales

	BEZİRCİ YILMAZ		ATEŞMAN	
	NUMBER	SCALE	NUMBER	SCALE
TRAUMA SURGERY	11.39	Secondary Schoool (High Schoool)	51.82	At 11th or 12th grade level
ARTHROSCOPIC SURGERY	9.85	Secondary Schoool (High Schoool)	54.76	At 11th or 12th grade level
HAND SURGERY	12.06	Secondary Schoool (High Schoool)	48.11	At 13th or 15th grade level
ELECTIVE SURGERY	9.80	Secondary Schoool (High Schoool)	53.07	At 11th or 12th grade level

DISCUSSION

In today's world, the number of orthopaedic surgical procedures is increasing rapidly with industrialization and population. People's access to information has become easier today through the internet. Patients research the internet before the surgical procedure is applied to them and obtain some information. However, confusion arises since there is a lot of correct and incorrect information on the internet. Informed surgical consent forms are the official documents containing the most serious and reliable information. It can be defined as a legal contract between the patient and the physician.

Most malpractice lawsuits are related to complications that develop after surgery. To avoid this situation, the patient should learn the procedure in detail before the operation and be aware of the negative situations that may develop. This information should be in a simple and plain language that the patient can read and understand. The comprehension of consent forms can gain an objective value through readability scales.

Formula readability scales based on more than 40 accepted word and syllable counts from the scientific world are shown (6). In 2004, the definition of readability was first introduced in the United States of America and many readability scales were introduced. In English, the most preferred and trusted scale in medical inventory is the Flesch Kincaild Index (3). However, since their adaptation to Turkish is not very good, Ateşman and Bezirci-Yılmaz scales are more valuable in evaluating the readability level of Turkish medical sources.

The readability level has been investigated in many studies to determine whether drug leaflets are easily understandable by the patient except for surgical consent. Sarı et al. measured the readability level of antihypertensive drug leaflets and found that people with 11-12 years of education could understand what they read (7).

The readability of the informed consent forms of the Turkish Society of Cardiology was evaluated in a study by Dural et al. They found that those with a high school education could understand these consent forms and suggested that the consent forms should be simplified to require 6 years of education (8).

In a study evaluating the readability of informed consent forms obtained before otorhinolaryngology surgeries, it was suggested that the readability of consent forms was limited due to the insufficient average education period and health literacy in our country and that consent forms should be reviewed (9).

The readability level of informed consent forms in surgical departments that perform all invasive procedures such as anaesthesia, ophthalmology, neurosurgery, general surgery, dentistry, etc. has been demonstrated by studies (10-13). As a result of the studies, it was determined that the average schooling age in our country is insufficient for the readability of surgical consent forms. It was suggested that surgical consent forms should be simplified.

The education levels of countries are associated with average years of schooling and expected years of schooling. Yeşilyurt et al. found that the average schooling year of the Republic of Turkey was 6.51 and the expected schooling year was 11.03 (14). According to the studies, our country's schooling age is in sufficient for the readability of surgical consent forms.

Our literature search found no publication related to the readability level of orthopaedics and traumatology and surgical consent forms. In our study, we determined that the readability level of most of the orthopaedic surgical consent forms should be at the high school level (12 years of education), and the consent forms related to hand surgery should be at higher education level (13-15 years of education). Our country's educational level needs to be improved to read and understand these consent forms. The surgi-

cal consent forms should be simplified in a way that does not put the physician in unfavorable situations regarding medico-legal aspects.

REFERENCES

1. Goldbort R. Readable writing by scientists and researchers. J Environ Health. 2001;63(8):40–1.

2. Philipson SJ, Doyle MA, Gabram SG, Nightingale C, Philipson EH. Informed consent for research: a study to evaluate readability and processability to effect change. J Investig Med. 1995;43(5):459–67.

3. Walsh TM, Volsko TA. Readability Assessment Of Internet-Based Consumer Health İnformation. Respir Care. 2008;53(10):1310–5.

4. Flesch R. A New Readability Yardstick. J Appl Psychol. 1948;32(3):221–33.

5. Ateşman E. Türkçede Okunabilirliğin Ölçülmesi. Dil Dergisi. 1997; P. 71–4.

6. Bezirci B, Yılmaz E, Kel A. Metinlerin Okunabilirliğinin Ölçülmesi Üzerine Bir Yazılım Kütüphanesi Ve Türkçe İçin Yeni Bir Okunabilirlik Ölçütü. Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi. 2010;12(3):49–62.

7. Sarı A, Dizen Kazan E. How Readable Are Antihypertensive Drug İnserts? Journal of Health Sciences Medicine. 2023;6(2):273-6.

8. Dural I E. Are Consent Forms Used İn Cardiology Clinics Easy To Read? Archives Of The Turkish Society Of Cardiology. 2022;50(8):590-4.

9. Kara İ, Kökoğlu K, Şan F, Orhan İ. Türkiye'de Kbb Hastalıkları Alanında Sık Kullanılan Onam Formlarının Okunabilirliklerinin Değerlendirilmesi. Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 2020;19(2):1-8.

10. Sönmez MG, Kozanhan B, Özkent MS ve ark. Evaluation Of The Readability Of İnformed Consent Forms Used İn Urology: Is There A Difference Between Open, Endoscopic, And Laparoscopic Surgery? Turkish Journal Of Surgery. 2018;34(4):295-9.

11. Güleç M. Diş Hekimliği Fakülteleri Resmi Sitelerinde Bulunan Radyoloji Onam Formlarının Okunabilirlik Analizi: Nitel Araştırma. Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi. 2024;30(1):8-13.

12. Can HY, Yigit Y, Yüzbaşıoğlu E. Göz Kliniğinde Uygulanan Aydınlatılmış Onam Formları Yeterli Mi? Adli Tıp Bülteni. 2022;27(2):157-61.

13. Gül MC, Evaluation Of The Readability Level Of Proton Pump Inhibitors Prospectuses. Acta Medica Ruha. 2023;1(4):541-7.

14. Yeşilyurt ME, Karadeniz O, Gülel FE ve ark.Türkiye'de İllere Göre Ortalama ve Beklenen Okullaşma Yılı. Pamukkale Journal Of Eurasian Socioeconomic Studies. 2016;3(1):1-7.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:300-306/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

OBSTRUKTİF UYKU APNESİ HASTALARINDA TİP 2 DİYABETES MELLİTUS PREVALANSI VE BAŞLICA RİSK FAKTÖRLERİ

PREVALENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND MAIN RISK FACTORS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA PATIENTS

İlker YILMAM, Celal KARLIKAYA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Obstrüktif uyku apnesi (OUA), obstrüktif tipte apne ve hipopne ile karakterize bir hastalıktır ve çoğu hasta gündüz aşırı uyku halinden şikayetçidir. Aşırı kilo ve obezite OUA için başlıca risk faktörlerdir. OUA'nın tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın birincil amacı OUA'lı hastalarda T2DM prevalansını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilen retrospektif, analitik bir çalışmadır. Ekim 2019 ve Mart 2023 tarihleri arasında polisomnografi ile OUA tanısı konulan yetişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane verilerinden hastaların demografik verileri, Tip 2 DM tanıları ve risk faktörleri tarandı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen toplam 244 OUA tanılı hastanın 191'i (%78,3) erkek ve 53'ü (%21,7) kadındı. Hastalarda T2DM prevalansı %31,6 bulundu. Tip 2 DM oranı erkek OUA hastalarında %27,2 kadın OUA hastalarında %47,2 idi. OUA olguları AHİ değeri baz alınarak hastalık şiddetine göre analiz edildiğinde, diyabet ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. T2DM prevalansının kadın OUA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve bunun da vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (BMI) ile doğrudan ilişkili olduğunu bulduk.

SONUÇ: OUA hastalarında T2DM prevalansı yüksektir ve bu yükseklik kadın cinsiyette daha belirgindir. T2DM'li ve OUA'li hastaların komorbiditeleri açısından değerlendirilmesi, her iki hastalığın da erken tanı ve tedavisine katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Obstruktif uyku apnesi, Tip 2 Diabetes Mellitus, Obezite.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder characterized by obstructive apnea and hypopnea, with most patients complaining of excessive daytime sleepiness. Overweight and obesity are major risk factors for OSA. OSA is known to be associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The primary aim of this study was to establish the prevalence of T2DM in patients with OSA.

MATERIAL AND METHODS: Our study is a retrospective, analytical study conducted at the Trakya University Hospital. Adult patients diagnosed with OSA by polysomnography between October 2019 and March 2023 were included in the study. Demographic data, Type 2 DM diagnoses and risk factors of the patients were screened from hospital data.

RESULTS: Of the total 244 patients diagnosed with OSA included in the study, 191 (78.3%) were male and 53 (21.7%) were female. The prevalence of T2DM was 31.6% in the patients. The rate of type 2 DM was 27.2% in male OSA patients and 47.2% in female OSA patients. When OSA cases were analyzed according to disease severity based on AHI value, no significant relationship was found between diabetes and disease severity. We found that the prevalence of T2DM was significantly higher in female OSA patients, which was directly associated with body weight and body mass index (BMI).

CONCLUSIONS: The prevalence of T2DM is high in patients with OSA and this prevalence is more pronounced in females. Evaluation of patients with T2DM and OSA in terms of comorbidities may contribute to early diagnosis and treatment of both diseases.

KEYWORDS: Obstructive sleep apnea, Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity.

Geliş Tarihi / Received: 06.10.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İlker YILMAM
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
E-mail: drilkeryilmam@gmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4349-5771, 0000-0001-7084-4987
Etik Kurul / Ethical Committee: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (19.02.2024-03/09).

INTRODUCTION

Clinical pictures caused by pathologic changes in the breathing pattern during sleep, leading to increased morbidity and mortality, are called "sleep-disordered breathing" (SDB). Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a disease condition which occurs as a result of complete (apnea) or incomplete (hypopnea) obstruction in the upper airways for at least 10 seconds during sleep, despite continued respiratory effort, resulting in excessive decrease in blood oxygen levels at night and excessive daytime sleepiness. OSA is the most common sleep-related respiratory disorder. Although it is most common in older men, it can also affect women and children (1). Recent publications point to a dramatic increase in the prevalence of OSA. Studies on the epidemiology of OSA in the literature vary greatly in terms of methodology, diagnostic criteria and severity assessment. A current study reported that the prevalence of OSA varies from 4-30% in different countries (2).

Obesity is one of the most significant risk factors for sleep apnea. Compared to people of normal weight, the odds of developing sleep apnea are 4 to 10 times higher (3, 4). In epidemiological studies, the prevalence of OSA in the population aged 30-49 years ranges from 1.4-7% in those with a body mass index (BMI) <25 kg/m^2, while it increases dramatically to 44.6% (in men) and 13.5% (in women) in those with a BMI of 30-39.9 kg/m^2 (5).

OSA is also very common among patients with type 2 diabetes (T2DM) and it affects 24-86% of patients, which is significantly more than in the non-diabetic population (6). There is information in the literature that the prevalence of OSA is also found to be high in people with type 1 diabetes (7).

In our study, we planned to examine the prevalence of T2DM and prominent associated factors in patients diagnosed with OSA by polysomnography (PSG) in our sleep laboratory.

MATERIALS AND METHODS

Data of patients over the age of 18 who were diagnosed with obstructive sleep apnea between November 2019 and March 2023 in the Sleep Laboratory of Trakya University Hospital were retrospectively evaluated. Nineteen of 263 patients diagnosed with OSA were excluded from the study due to insufficient data. Age, sex, body mass index (BMI), weight, height, apnea hypopnea index (AHI), and diagnosis of diabetes mellitus were investigated from a database based on the patient's own anamnesis, as well as from hospital enrollment and e- nabız® databases in accessible cases.

Polysomnographic (PSG) Examinations:

All patients undergoing polysomnographic examinations gave pre-procedural consent that they agreed to the procedure and to the use of their data for scientific purposes only.

All patients underwent a full-night study PSG. During the night, an Electroencephalogram (EEG), using the electrodes placed according to the international 10-20 system. Electromyogram, electromyography for mentalis, electrocardiogram (ECG), respiratory pattern, pulse rate, nasal air flow, sleeping position and sound of snoring , were all monitored simultaneously. All these data were analyzed by computational analysis as well as manual interpretation.

All recordings were manually scored by a certified sleep physician. Sleep-related abnormal respiratory events were scored according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM 2017) criteria. Apnea was defined as the complete cessation of oral and nasal airflow for at least 10 seconds. The criteria for hypopnea scoring was accepted as the decrease in airflow which lasted more than 10 s leading to arousal or oxygen desaturation (represented by a decrease in the oxygen saturation greater than 3%). OSA is classified as : mild (AHI ≥ 5 and <15 events per hour), moderate (AHI ≥ 15 and ≤ 30 events per hour), or severe (AHI> 30 events per hour).

Ethical Committee

Our study was approved by the decision of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Trakya University on 19.02.2024 under the number 03/09.

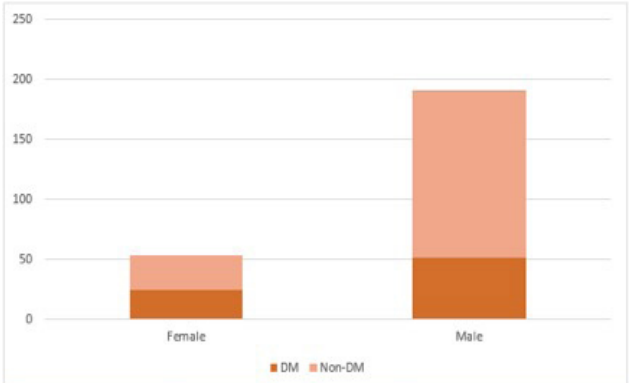
Statistical Analysis

CMS Excel and IBM SPSS (Version 20.0) package programs were used for analysis.

Continuous data following a normal distribution were presented as the mean ± standard deviation (SD). Frequency analysis was used for categorical variables. Comparisons between groups were conducted using the chi-square test and student t-test. A p value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of a total of 244 patients diagnosed with OSA, 191 (78.3%) were male and 53 (21.7%) were female. The mean age was 49.22 ± 10 years. BMI was similar in both sexes with a mean of 34 ± 7 in women and 33 ± 6.5 in men. Of the 244 patients who participated in our study, 77 (31.6%), 52 males and 25 females, were diagnosed with T2DM. Diabetes was diagnosed in 27.2% of men and 47.2% of women **(Figure 1)**.



	DM	Non-DM
Female*	47.2 %	52.8 %
Male*	27.2 %	72.8 %
TOTAL	31.6 %	68.4 %

Figure 1: Type 2 DM rates by sex (*p value was found 0.007)

When evaluated according to gender, the diagnosis of T2DM in OSA patients was statistically significantly higher in the female gender (p= 0.007). When OSA patients were analyzed for disease severity according to AHI value, no significant relationship was found between T2DM and OSA severity. Patients were evaluated in terms of height, body weight and BMI in addition to gender. No significant relationship was found between height and T2DM. When body weight and BMI were compared in both groups, the mean body weight of patients with T2DM was 101.38 ± 23 kg, while the mean body weight of patients without diabetes was 95.18 ± 18 kg (p= 0.033). Mean BMI was 35.5 ± 7 in patients with T2DM and 32 ± 6 in patients without diabetes (p = 0.006). Body weight and mean BMI were significantly higher in T2DM patients compared to those without T2DM **(Figure 2)**.

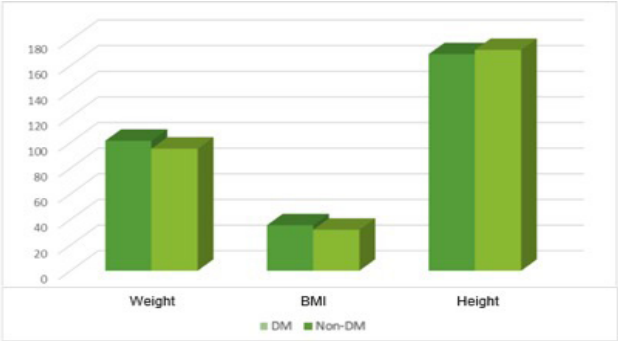


Figure 2: Mean Weight, BMI and Height of the Patients Included in the Study (*p value for weight was found 0.033. **p value for BMI was found 0.006)

DISCUSSION

In our study, the prevalence of DM in adult OSA patients was 31.6%. The prevalence of DM was almost 2 times higher in females than in males. No significant association was found between T2DM and AHI, whereas a significant association was found between body weight and BMI increase and T2DM.

It is estimated that 530 million adults in the world between the ages of 20 and 79 are affected by diabetes, with a global prevalence of 10.5% (8, 9). T2DM represents the highest rate of global diabetes diagnosis (approximately 98%), but this rate may vary greatly among countries (10). Important clinical risk factors for T2DM include obesity, family history, ethnicity, body fat distribution, exercise, lifestyle, smoking, birth and childhood weight and sleep duration (11). The role of lifestyle habits in the management of T2DM has been recognized for many years. Factors such as adopting a healthy diet, regular physical activity and avoiding smoking have an important role in the management of diabetes (12). Apart from these lifestyle habits, the importance of sleep habits has been emphasized recently. In general, 7-9 hours of sleep per day is recommended for adults and it is thought that these periods are ideal in terms of reducing the risk of diabetes. One meta-analysis found that the risk of diabetes was lowest among those who slept 7-8 hours (13). In the same meta-analysis, it was stated that each 1-hour decrease in sleep duration compared to 7 hours per

day was associated with a 9% increase in the risk of T2DM and each one-hour increase in sleep duration was associated with a 14% increase in the risk of T2DM.13 In studies conducted with individuals with T2DM, it has been reported that short or long sleep duration may be negatively associated with HbA1c levels and positively associated with diabetes complications such as retinopathy and albuminuria (14).

In a 16-year follow-up study of OSA patients, there was a significant increase in the incidence of T2DM during follow-up. In addition, the contribution of OSA to the development of DM was found to be gender-dependent and higher in females than in males (15). This result is similar to the result that the rate of T2DM in OSA patients in our study was significantly higher in women than in men.

Studies show that sleep problems are more common in individuals with T2DM than in the general population. In a study conducted in Turkey, the mean Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score was found to be 9.14±4.07 points in individuals with diabetes and 5.38±3.30 points in healthy individuals (16). In another study investigating the relationship between diabetes and sleep quality, it was reported that 50.7% of individuals with diabetes had poor sleep quality, while this rate was 31.8% in individuals without diabetes (17).

In most of the studies, the effect of sleep time on glucose metabolism has been investigated. It is observed that changes in sleep time changes cause impairment in glucose metabolism. In studies, it is emphasized that irregular sleep, eating at night and skipping breakfast behaviors due to going to bed late and waking up late negatively affect glucose metabolism and are important in the development of obesity and the pathophysiology of T2DM.

In OSA patients diagnosed by polysomnography and clinical findings, sleep architecture is highly disturbed and deep sleep continuity is disrupted due to arousals caused by apnea-hypopnea episodes and the patients' quality of sleep time decreases. The possible mechanisms of sleep patterns and obesity-related conditions such as OSA on the development of DM are not clear. In our study, T2DM was found in 31.6% of our patients diagnosed with OSA. There are studies supporting that one of the reasons for this high rate may be related to the decrease in melatonin secretion that may be caused by poor quality and short sleep duration (18).

OSA patients are at high risk for many adverse clinical conditions. The main conditions found to be associated with OSA can be listed as drowsy motor vehicle accidents due to excessive daytime sleepiness, neuropsychiatric dysfunctions, cardiovascular and cerebrovascular diseases, pulmonary hypertension-right heart failure, metabolic syndrome and T2DM, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) (19). An increased risk of gout in OSA patients and, in a large French cohort study, an association between nocturnal hypoxemia and cancer in OSA patients has been suggested (20, 21).

The association between obesity and T2DM has been clearly demonstrated. Indeed, 80% of T2DM patients are obese and 40-60% of markedly obese patients are expected to develop diabetes. Therefore, it can be said that obesity is an important risk factor for T2DM. It is not clear whether obesity itself causes glucose intolerance or whether another factor causes both obesity and diabetes. However, the more widely accepted view today is that obesity aggravates hepatic insulin resistance (IR) present in T2DM (22).

OSA is frequently comorbid with cardiovascular, cerebrovascular and metabolic diseases and is commonly seen in populations with these comorbidities (23). The relationship of OSA to these multisystem disorders may be bidirectional. OSA may independently contribute to insulin resistance (IR) and glucose dysmetabolism through intermittent hypoxia, sympathetic activation, oxidative stress and inflammation (24). Intermittent hypoxia and repeated stimulation adversely affect autonomic nervous system function, leading to catecholamine secretion. Increased secretion of epinephrine, norepinephrine and cortisol further contributes to b-cell dysfunction due to impaired glucose metabolism and insulin sensitivity, as well as increased gluconeogenesis and decreased glucose uptake (25). Conversely, pre-exis-

ting T2DM accelerates the progression of OSA by impairing upper airway neural control and leading to peripheral neuropathy (26). Furthermore, abnormalities in autonomic nervous system activity, oxidative stress and activation of inflammatory pathways observed in T2DM may further trigger sleep-disordered breathing.

Obesity is now well known to be the most important risk factor for OSA. The risk of OSA correlates with increasing BMI (27). One study revealed that a 10% increase in weight was associated with a 6-fold increase in the risk of OSA (28). Moderate and severe OSA (AHI ≥ 15) was found in 11% of normal weight men, 21% of overweight men (BMI: 25-30kg/m^2), and 63% of obese men (BMI: > 30kg/m^2) in another study. Similarly, it was found to be 3% in normal weight, 9% in overweight and 22% in obese women (29). In our study, similar to the literature, the mean BMI was found to be >30 in both groups with and without T2DM diagnosis (35.5 ± 7 in patients with DM and 32±6 in those without DM).

Leptin and ghrelin release are associated with sleep. Therefore, irregularities in appetite regulation, eating behaviour and energy balance occur in sleep disorders. In sleep deficiency;, leptin, which is a satiety hormone, is suppressed and ghrelin release, which is an appetite stimulant, increases. Thus, an increase in weight may occur due to increased hunger and food intake (30).

A 12-year cohort study conducted in the UK aimed to determine the role of T2DM as a risk factor for OSA and the determinants of OSA in T2DM patients. In all cohorts stratified by age and BMI, except for patients aged 16-29 years, a significant increase in the incidence of OSA was found in patients with T2DM compared to those without. A statistical increase in the incidence of OSA was observed in T2DM patients regardless of the presence or absence of comorbid conditions. When our study was evaluated in terms of sex, the incidence of DM was significantly higher in female OSA patients (47.2%) compared to male patients (27.2%). In the mentioned study, insulin treatment and diabetes-related foot disease, in addition to known predictors of OSA, were identified as risk factors for OSA in patients with T2DM (31).

The rapid increase in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and associated complications is associated with clinically important gender differences. T2DM is more frequently diagnosed in men of lower age and body mass index, while obesity, the most prominent risk factor, is more common in women. In general, large sex ratio differences are also observed between countries. Differences in biology, culture, lifestyle, environment and socioeconomic status influence the differences between men and women. Genetic influences and epigenetic mechanisms, nutritional factors and sedentary lifestyles affect risks and complications differently in both sexes. Furthermore, sex hormones have a significant impact on energy metabolism, body composition, vascular function and inflammatory responses. Both biological and psychosocial factors are responsible for sex differences in diabetes risk and outcomes. In general, psychosocial stress seems to have a greater impact on women than on men (32). In our region, the fact that female gender OSA patients are less frequently referred to sleep laboratories and diagnosed later may explain the high rate of T2DM.

In the follow-up of 1206 subjects who underwent an all-night sleep study, 152 of the subjects developed T2DM at a median of 7.3 years, and the risk of developing T2DM was found to be higher in untreated moderate and severe OSA. This plateaus in patients with severe OSA (2.01 and 2.62 times). The risk of T2DM decreased from 3.41 to 1.61 cases per 100 persons in one third of moderate and severe OSA patients who regularly used CPAP (33).

The most important limiting feature of our study is that it was planned as a retrospective file review.

In conclusion, this study provides further evidence that OSA is closely associated with diabetes risk. This risk is more pronounced in and in those with higher body mass index. Gender difference is one of the results that should be investigated in particular. Evaluating patients with T2DM and OSA for comorbidities may contribute to early diagnosis and treatment of both diseases. In addition, prospective and long-term studies are needed to investigate the effects of positive airway pressure therapy on T2DM control in patients with OSA.

REFERENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 993;328(17):1230.

2. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. Arch Bronconeumol. 2022;58(1):52-68.

3. Akset M, Poppe KG, Kleynen P, Bold I, Bruyneel M. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: a bidirectional relationship. Clin Endocrinol (Oxf). 2023;98:3-13.

4. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnoea: a review. JAMA. 2020;323(14):1389-1400.

5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-14.

6. Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, et al. Risk of incident ob- structive sleep apnoea among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019;42(5):954-63.

7. Manin G, Pons A, Baltzinger P, et al. Obstructive sleep apnoea in people with Type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. 2015;32(1):90-6.

8. IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/ (Accessed on January 17, 2022).

9. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2023;402(10397):203-34.

10. Green A, Hede SM, Patterson CC, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. Diabetologia. 2021;64(12):2741-50.

11. R Paul Robertson. Tip 2 Diabetes mellitus: prevvalence and risk factors. Uptodate. Oct 2023.

12. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes 2024. Diabetes Care. 2024;47(1): 77-110.

13. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2015;38(3):529-37.

14. Brouwer A, Van Raalte DH, Rutters F, et al. Sleep and HbA1c in patients with type 2 diabetes: Which sleep characteristics matter most? Diabetes Care. 2020;43(1):235-43.

15. Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up. J Clin Sleep Med. 2010;6(3):244-50.

16. Demir M. Quality of life and sleep in diabetes mellitus patients. Annals of Medical Research. 2021;26(12):2997-3000.

17. Zewdu D, Gedamu H, Beyene Y, Tadesse M, Tamirat M, Muluken S. Sleep quality and associated factors among type 2 DM patients and non-DM individuals in Bahir Dar governmental hospitals: comparative cross-sectional study. Sleep Science and Practice. 2022;6(1):10.

18. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. JAMA. 2013;309(13):1388-96.

19. Lewis R Kline. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Uptodate, Literature review current through: Sep 2023.

20. Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller S, et al. The Risk of Gout Among Patients with Sleep Apnea: A Matched Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2019;71(1):154.

21. Justeau G, Gervès-Pinquié C, Le Vaillant M, et al. Association between nocturnal hypoxemia and cancer incidence in patients investigated for OSA: data from a large multicenter French cohort. Chest. 2020;158(6):2610-20.

22. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insülin dependent diabetes mellitus. In: Textbook of diabetes. Volume 1. Second Edition. Pickup JC, Williams G, eds. Oxford: Black- well Science Ltd., 19.1-19.23,1997.

23. Susanto AD, Harahap RA, Antariksa B, et al. The prevalence and related risk factors of obstructive sleep apnea in heart failure patients at the Indonesian referral hospital for respiratory diseases. J Nat Sc Biol Med. 2020;11:164-8.

24. Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Elsevier; 2016.

25. Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. Nat Sci Sleep. 2015;7:113-125.

26. Byun, JI, Cha KS, Jun JE. et al. Dynamic changes in nocturnal blood glucose levels are associated with sleep-related features in patients with obstructive sleep apnea. 2020;10(1):17877.

27. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006.

28. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015.

29. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441-6.

30. Copinschi G, Leproult R, & Spiegel K. The important role of sleep in metabolism. Front Horm Res. 2014;42:59-72.

31. Anuradhaa Subramanian, Nicolas J. Adderley, Alexander Tracy, et al. Risk of Incident Obstructive Sleep Apnea Among Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42:954–63.

32. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2016;37(3):278-316.

33. Xu PH, Hui CKM, Lui MMS, Lam DCL, Fong DYT, Ip MSM. Incident Type 2 Diabetes in OSA and Effect of CPAP Treat- ment A Retrospective Clinic Cohort Study. Chest 2019;156 (4):743-53.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:307-316/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

NAZAL SEPTUM DEVİASYONU'NUN NAZOFARENGEAL HACİM ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF NASAL SEPTUM DEVIATION ON NASOPHARYNGEAL VOLUME

Rabia KOCA[1], Nihal GÜRLEK ÇELİK[2], Burcu AKMAN[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
[2]Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı
[3]Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Nazal septum deviasyonu (NSD), nazofaringeal hava akımı dinamiklerini ve solunum fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyen yaygın bir anatomik bozukluktur. Bu çalışmada, NSD morfolojilerinin incelenmesi, nazofarenks hacmi (NV) üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve NSD açısı ile hava yolu hacmi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: 18 ila 70 yaşları arasındaki 100 hastanın baş bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları üzerinde retrospektif bir araştırma yürütüldü. Segmentli yapılar Segment 3D aracı kullanılarak mm3 cinsinden hacimsel olarak ölçüldü. NSD'deki anatomik varyasyonlar belirlendi. Çalışmada, NSD açıları ITK-SNAP arayüzü aracılığıyla ölçüldü. NSD açıları ile NV arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Cinsiyete ve yaşa göre farklılıkları belirlemek için istatistiksel analizler yapıldı.

BULGULAR: NSD açısı hastaların %67'sinde 5° veya daha fazlaydı. Dört farklı NSD türü belirlendi. Bunlar sağ ve sol konkav C şeklinde, dorsoventral S şeklinde ve kaudal-rostral S şeklindedir. Hem koronal (r = -0,635, p<0,01) hem de aksiyel (r = -0,652, p<0,01) düzlemlerde NSD açısı ile NV arasında anlamlı negatif korelasyon gözlendi. NSD açısı 5° veya daha büyük olan hastalar, daha küçük açılara sahip olanlara kıyasla belirgin şekilde azalmış NV'ye sahipti (p<0,05). Ek olarak, yaş (ortalama ± SD; 33,04±14,42) ve NV (r = 0,245, p=0,014) arasında pozitif bir korelasyon gözlendi. Bu, sapma açılarının artırılmasının NV'yi önemli ölçüde azalttığını ve potansiyel olarak solunum verimliliğini etkilediğini göstermektedir.

SONUÇ: Bu çalışma, daha büyük NSD açıları ile azalmış NV arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, NSD'nin burun hava akışını olumsuz etkileyebileceğini ve üst hava yolu tıkanıklığına neden olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, açıklanamayan solunum semptomları olan hastalarda doğru NSD değerlendirmesinin klinik önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, gelişmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarının yolunu açmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Nazal septum deviasyonu, Nazofaringeal hacim, Bilgisayarlı tomografi, Morfometrik analiz, 3B görüntüleme.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Nasal septum deviation (NSD) is a common anatomical abnormality that significantly impacts nasopharyngeal airflow dynamics and respiratory function. This study aimed to examine NSD morphologies, evaluate their effects on nasopharyngeal volume (NV), and investigate the relationship between NSD angle and airway volume.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective analysis was conducted on head computed tomography (CT) scans from 100 patients aged 18 to 70. Segmented structures were measured volumetrically in mm3 using the Segment 3D tool. Anatomical variations in NSD were identified. In the study, NSD angles were measured via the ITK-SNAP interface. Correlations between NSD angles and NV were assessed. Statistical analyses were performed to determine differences according to gender and age.

RESULTS: The NSD angle was 5° or greater in 67% of patients. Four different NSD types were identified. These are right and left concave C-shaped, dorsoventral S-shaped and caudal-rostral S-shaped. A significant negative correlation was observed between NSD angle and NV in both coronal (r = -0.635, p<0.01) and axial (r = -0.652, p<0.01) planes. Patients with NSD angles of 5° or greater had notably reduced NV compared to those with smaller angles (p<0.05). Additionally, a positive correlation was observed between age (mean ± SD; 33.04±14.42) and NV (r = 0.245, p=0.014). This suggests that increasing deviation angles substantially reduces NV, potentially affecting respiratory efficiency.

CONCLUSIONS: This study demonstrates a significant correlation between larger NSD angles and reduced NV. This finding indicates NSD may negatively impact nasal airflow and cause upper airway obstruction. These results highlight the clinical importance of accurate NSD assessment in patients with unexplained respiratory symptoms. They also pave the way for improved diagnostic and therapeutic approaches.

KEYWORDS: Nasal septum deviation, Nasopharyngeal volume, Computed tomography, Morphometric analysis, 3D imaging.

Geliş Tarihi / Received: 23.12.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 11.03.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Rabia KOCA
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
E-mail: rinerkoca@gmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9052-3002, 0000-0002-1204-2668, 0000-0002-1067-9008
Etik Kurul / Ethical Committee: Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.04.2023/44-06).

INTRODUCTION

The nasal septum is a structure that divides the nasal cavity into left and right compartments. It also has an important effect on respiratory function (1). This structure regulates the airflow within the nose. It provides filtration, humidification and temperature control of the inhaled air (2,3). Deviations in the nasal septum can lead to various health problems caused by trauma or anatomical variations. These deviations negatively affect the respiratory function of individuals (4). Nasal septum deviation (NSD) refers to the displacement of the bone or cartilage tissue that forms the nasal septum. This deviation shifts the septum from the midline to the right or left and can originate from both tissue types. Therefore, studying NSD is significant for understanding the function of the upper airways. Additionally, it aids in developing more effective treatment methods for patients with respiratory problems (1, 5, 6).

Motivation

NSD is a common anatomical variation affecting the structure of the upper airway. This structure changes airflow dynamics and reduces respiratory efficiency. Therefore, this condition can cause respiratory problems such as nasal congestion, sleep apnea, chronic sinusitis, etc. These issues can significantly impact a person's quality of life and overall health (7-10). NV is an important component that affects airflow from the nasal cavity to the lower respiratory tract (11). Understanding the morphological features of NSD about nasopharyngeal volume (NV) offers valuable information. Analysing these structural deviations and their effects on airflow can increase diagnostic accuracy. This approach can also help develop more effective treatment methods. It also improves patient outcomes in respiratory health.

Literature Survey

NSD is defined as a midline displacement of the nasal septum. It is observed in 21% to 30% of the population approximately (12,13). The causes of NSD may be congenital or occur due to acquired conditions. These can be listed as different causes such as trauma during birth, genetic predisposition, infections, inflammation and nasal tumours (6,14). People with a deviated septum often deal with issues like a blocked nose, increased airway resistance, trouble breathing and even sleep apnea (5,15). In addition, NSD can increase pulmonary artery pressure and cause right ventricular dysfunction. Surgical interventions can help improve these conditions, especially septoplasty (16,17). Malignancies in the nasal septum can also present with symptoms such as nasal obstruction (18). Furthermore, NSD is correlated not only with physical symptoms but also with psychological effects on individuals. NSDs are more susceptible to developing psychological problems such as anxiety and depression. In this context, NSD has been associated with neurological disorders, such as anxiety, depression and migraine (19-21).

Anatomically, NSD can change the nasal cavity and paranasal sinus volume. Studies show that men tend to have larger pharyngeal and paranasal sinus volumes than women. The volumetric effects of NSD on these structures may also vary by gender (22). Changes in sinus volume are particularly associated with sinonasal pathologies such as sinusitis, suggesting that NSD may directly affect the paranasal sinuses (12, 23-25). The pharyngeal airway can also be directly affected by NSD. Studies have shown that NSD is associated with vertical craniofacial patterns, and men exhibit larger pharyngeal airway volumes (26). Orthodontic treatments such as rapid maxillary expansion (RME) improve nasal airflow in NSD individuals and increase the pharyngeal volume (27, 28). RME treatment has been reported to improve nasal ventilation in NSD children and reduce pharyngeal resistance (29). These orthodontic interventions may alleviate anatomical restrictions that cause NSD. The nasal can facilitate breathing by supporting nasal airway development. It can also support recovery in case of acute respiratory failure (28). The effects of NSD on oropharyngeal volume have also been investigated. In this context, some studies have shown a positive correlation between NSD and oropharyngeal volume (11, 30). However, studies also explain that anatomical changes do not always result in significant symptoms (13). One of the effects of NSD is nasal obstruction and thus respiratory disorders.

NSD is seen to be common in patients with sleep apnea. This situation also causes increased resistance to nasal airflow and worsening sleep apnea symptoms (31). It has been stated that surgical interventions such as septoplasty improve the airway by increasing the nasopharyngeal volume in these patients (32). In all these respects, the general quality of life of individuals with respiratory disorders will be negatively affected. Therefore, a comprehensive evaluation of NSD is very important. Computed tomography (CT) and cone beam computed tomography (CBCT) devices are generally used to evaluate NSD. In terms of CT technology, it can provide detailed images of the nasal cavity and paranasal sinuses. CBCT can better evaluate craniofacial structures. Therefore, CBCT is preferred. Studies show that CBCT is successful in examining the effects of NSD on craniofacial structures. Also, the high radiation exposure associated with CT can sometimes limit its use. CBCT offers lower radiation exposure and is ideal for detailed 3D assessments of the effects of NSD on nasal and nasopharyngeal structures (33,34).

Contribution

This study contributes to understanding how various types of NSD affect NV and respiratory function. Using three-dimensional CT imaging and ITK-SNAP software for volume segmentation provided a detailed morphometric analysis of the effect of NSD on airflow dynamics. The main contributions are:

- *New Measurement Techniques:* The study uses advanced three-dimensional imaging techniques to measure NSD angles and NV accurately. It also provides a more precise correlation between NSD severity and airway obstruction than previously available methods.
- *Clinical Insights:* The negative correlation between NSD angles and NV means that NSD can reduce airway volume. This reduction may worsen respiratory problems such as nasal congestion and snoring. These findings highlight the importance of accurate NSD assessment in patients with unexplained respiratory symptoms.
- *Gender and Age Information:* The study investigated how gender and age affect NV in individuals with NSD. Thereby, it will contribute to developing a more personalized approach to diagnosing and managing conditions related to nasal airflow disorders.

Organization

This study investigated the morphological characteristics of NSD and their effects on NV. The first section introduces the anatomical significance of the nasal septum. It also discusses how NSD may affect health, as highlighted in the current literature. The second section summarizes the methods. This section explains patients selection, imaging techniques and data analysis approaches. The third section presents the findings regarding the correlation between NSD angle and NV. In the last section, the clinical significance of these results is discussed. Finally, it evaluates all findings and offers suggestions for future research.

MATERIALS AND METHODS

In this study, the morphological features and effects of NSD on NV were investigated through a retrospective analysis. A total of 100 patients were evaluated using head CT scans. NSD types and angles were classified using 3D reconstructions and angle measurements in the axial and coronal planes. NV were segmented and calculated using ITK-SNAP software. The flow diagram of the study is shown in **Figure 1**.

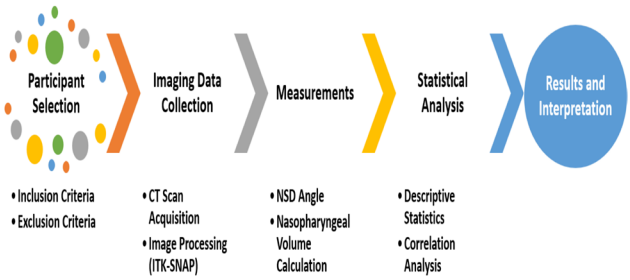


Figure 1: Flow chart of the study

CT was used to examine the effects of NSD on NV in this study. CT provides a successful 3D imaging of nasal and nasopharyngeal structures. A more detailed and accurate assessment provides at this method other than imaging techniques. So, this analyses aims to accurately measure the relationship between NSD and NV angle. In addition, the data provided by CT is very important to understand the effects of NSD on airway obstruction. This information may fi-

gure out the analysis of anatomical variations affecting nasal airflow and respiratory health.

Patients

CT images of 100 patients (50 males and 50 females) aged 18 to 70 were included in this retrospective study. The inclusion criteria were no previous surgery involving the brain, pharynx or upper respiratory tract. These criteria were established to ensure accurate analysis of the effects of NSD on NV. The mean age of the patients was 33.04 years. Nasopharynx volume ranged from a minimum of 1571 mm^3 to a maximum of 9335 mm^3, with a mean volume of 5016.67 mm^3. Axial NSD angle ranged from 0.76° to 15.3°, with a mean of 6.55°, and coronal NSD angle ranged from 0.81° to 18.8°, with a mean of 7.54°.

CT scan acquisition and data collection

Paranasal sinus CT scans of all patients were obtained using 128-slice GE Healthcare Revolution EVO CT (GE Medical Systems; Milwaukee, WI) and multidetector CT scanners. CT acquisition features included 120 kVp tube voltage, tube current ranging from 100 to 450 mA, craniocaudal scanning orientation, a standard reconstruction kernel, 0.625 mm slice thickness, and 0.625 mm slice overlap.

Images were obtained in the coronal plane from the roof of the frontal sinus to the mandibular bone with the patient in the prone position. Following the scans, axial and sagittal multiplanar reformatted (MPR) images with a slice thickness of 0.625 mm were generated. Patients' images were exported from the local image archiving and communication system (PACS) to create three-dimensional models of the nasopharynx volume and calculate volumes. CT data in DICOM format were transferred to the free and open-source software ITK-SNAP Version 3.8.0 (http://www.itksnap.org) and anonymized. The boundaries of the structures of interest were determined using the "Active Contour Segmentation Mode" in the sagittal, axial and coronal regions. The detected structures were segmented using the "Segment 3D" tool and the software automatically calculated their volumes in mm^3. The midline was adjusted using the Reorientation tool in the ITK-SNAP menu on the coronal and axial images. Then, the sagittal image was manually linearized to the boundary connecting the anterior nasal spine (ANS) and the posterior nasal spine (PNS). To measure the nasopharynx volume, the upper border was defined as the region between the vesicles of the sphenoid bone, the lower border as the region between the posterior pharyngeal wall in the palatal plane and the anterior border as the region between the PNS and the posterior pharyngeal wall. **Figure 2** shows the determination of the nasopharynx airway using ITK-SNAP on CT images. Segmentation is presented in (a) axial, (b) sagittal, (c) coronal planes and (d) 3D reconstruction.

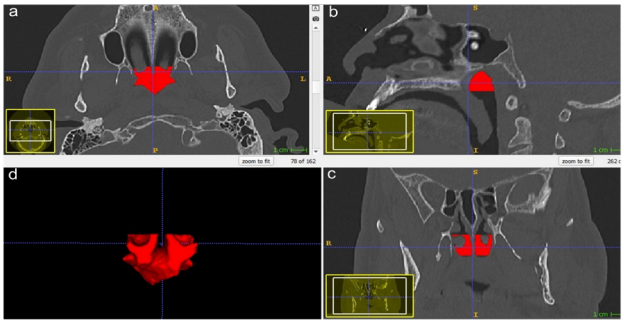


Figure 2: Nasopharyngeal airway with ITK-SNAP on CT: **a.** Axial plane **b.** Sagittal plane **c.** Coronal plane **d.** 3D view

NSD angle measurements were taken in axial and coronal sections using the "Line and Ruler Mode" feature of ITK-SNAP. In the coronal plane, the angle between a line drawn from the maxillary spine to the crista galli and a second line drawn from the crista galli to the apex of the septal deviation was measured. In the axial plane, the angle of deviation between a line drawn from the anterior part of the nose to the center of the nasion and a line drawn from the anterior part of the nose to its most protruding point was calculated **(Figure 3 a,b)**.

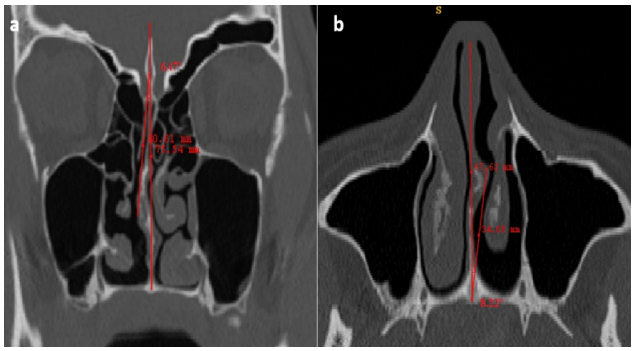


Figure 3: NSD angle on CT: a. Coronal plane b. Axial plane

Ethical Committee

Approval for the study was received from Amasya University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Approval Date: 06.04.2023; Approval No: 2023/44-06).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). The data derived from the morphometric assessment were transferred to the software platform for thorough analysis. Descriptive statistics were initially computed to characterize the dataset. When parametric assumptions were met, a two-sample Student's t-test (independent samples t-test) was employed to compare the two groups. In cases where parametric conditions were not satisfied, the Mann-Whitney U test was utilized for group comparisons. A significance level of $p<0.05$ was employed to ascertain statistical significance. Furthermore, Spearman correlation analysis was conducted to explore potential relationships among variables. Specifically, the analysis focused on establishing correlations between age, NSD observed on both axial and coronal sections, and the NV. This comprehensive statistical approach facilitated a robust examination of the interplay between these critical factors.

RESULTS

Fifty women and fifty men with NSD aged 18–70 years were included in the study. Four types of nasal deflection were found. Type C, dorsoventral S type, and appropriate and left-deviated caudal-rostral S type **(Figure 4)**. Type C deflection was to the left in 42% and to the right in 46%. 9% of the S-type deflection was dorsoventral and 3% was caudal-rostral.

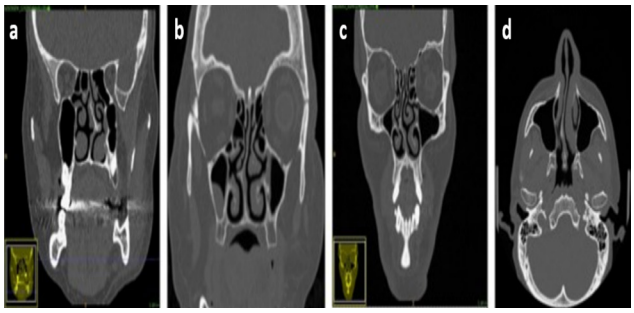


Figure 4: Types of NSD: **a.** Left "C" type **b.** Right "C" type **c.** Dorsoventral "S" type **d.** Caudal-rostral "S" type

A scatter plot was constructed to illustrate the relationship between age and NV, as shown in **Figure 5a.** The scatter plot reveals clear clusters, indicating that younger individuals have a wider range of NVs, while older patients have a more uniform volume distribution. This visual representation helps to understand the distribution and relationship of NV with age. Additionally, a histogram was created showing the NV distribution, as shown in **Figure 5b**. The histogram shows the frequency of different volume ranges with a kernel density estimation layer to visualize the distribution more smoothly.

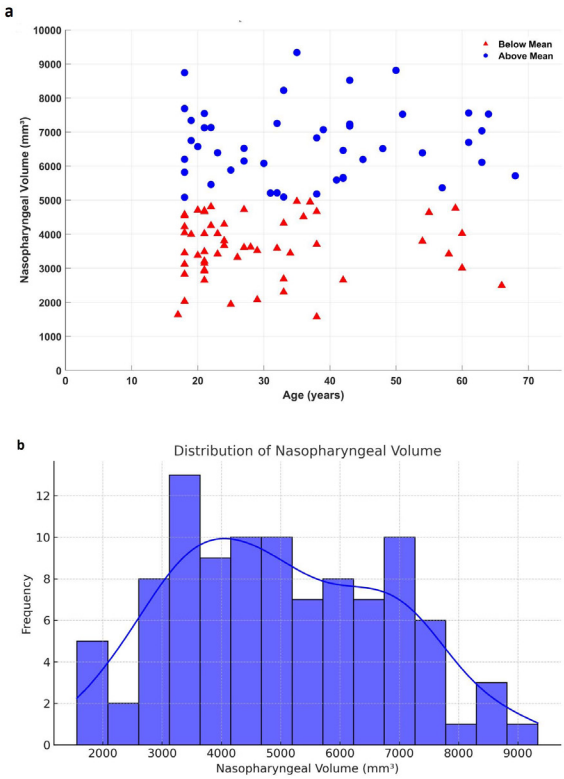


Figure 5: NV distribution indicators **a.** Relationship between age and NV **b.** NV distribution frequency

A correlation matrix was constructed to evaluate the relationships between age, NV and NSD angles as shown in **Figure 6**. The correlation coefficients show a moderate positive correlation ($r = 0.23$) between age and NV, indicating that NV tends to increase with age. In particular, there are significant negative correlations between NSD and NV in axial and coronal measurements ($r=-0.62$ and $r=-0.61$, respectively). In the study, 33% of the patients had NSD below 5° and 67% had NSD above 5°. NV was significantly decreased in males and females and in subjects with total NSD above 5° compared to subjects with NSD below 5° (p:0.00) **(Table 1)**.

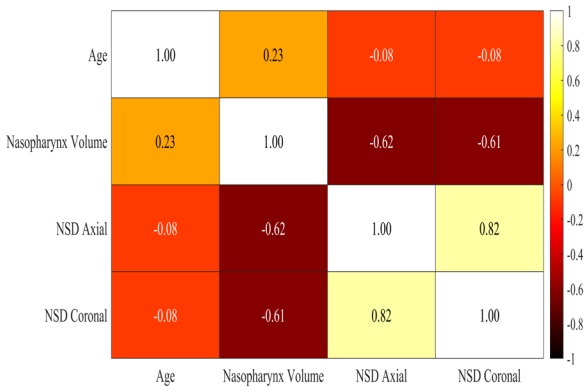


Figure 6: Correlation matrix

Table 1: Participant characteristics

Parameters	Value
Total Number of Participants	100
Gender Distribution	
-Male	50
-Female	50
Age Range	18 - 70
Mean Age	33.04
Nasopharyngeal Volume (mm^3)	Min: 1571, Max: 9335, Mean: 5016.67
NSD Axial Angle (°)	Range: 0.76° - 15.3°, Mean: 6.55
NSD Coronal Angle (°)	Range: 0.81° - 18.8°, Mean: 7.54°

NV (mm^3) and NSD (°) were measured in axial and coronal planes. A negative correlation was found between NSD and NV in both planes ($p<0.01$). An increase in NSD caused a significant decrease in the NV through which airflow was provided. There was also a positive correlation between age (mean ± SD; 33.04±14.42) and NV ($r=0.245$, $p=0.014$) **(Table 2)**.

Table 2: Evaluation of NV of males, females and total subjects according to NSD in coronal slices, p<0.05

NSD Angle		<5° (Mean ± SD)	5°≤ (Mean ± SD))	p
NV (mm^3)	Males (n=50)	6573.17±1683.439 % 18	4319.84±1613.865 % 32	0.00*
	Females (n=50)	6385.56±1062.933 % 15	4204.29±1439.588 % 35	0.00*
	Total (n=100)	6484.88±1408.01 % 33	4260.32±1515.82 % 67	0.00*

There was a negative correlation between NSD and NV in the axial and coronal planes. The relationship between NSD angle and NV in the axial section is shown in **Figure 7a**, and the relationship between NSD angle and NV in the coronal section is shown in **Figure 7b**. In these graphs, values above the mean NV are marked in green, and values below are marked in red. It is seen that the increase in the NSD angle leads to a significant decrease in NV. There was a negative correlation between NSD and NV in the axial and coronal planes. The relationship between NSD angle and NV in the axial section is shown in Figure 7a, and the relationship between NSD angle and NV in the coronal section is shown in Figure 7b. In these graphs, values above the mean NV are marked in green, and values below are marked in red. It is seen that the increase in the NSD angle leads to a significant decrease in NV.

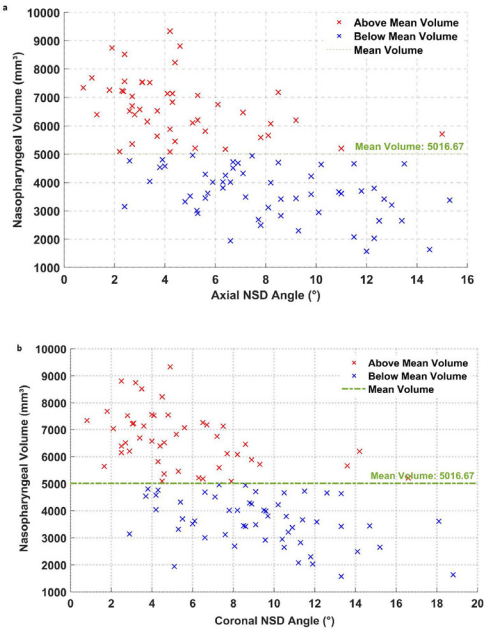


Figure 7: Relationship graphs **a.** Relationship between NSD and NV in axial plane **b.** Relationship between NSD and NV in coronal plane

DISCUSSION

The potential effect of nasal septum deviations and craniofacial changes on nasopharyngeal volume, a factor affecting airflow and proper air delivery to the lower respiratory tract, has not been investigated in the literature. Therefore, this study used CT imaging to examine the angle of nasal septum deviation and its potential effect on nasopharyngeal volume.

During the seventh and eighth weeks of embryonic development, the nasal septum begins to form as the medial wall of the nasal capsule (35). Initially cartilaginous during the embryonic period and at birth, the nasal septum develops during the first two years after birth (36). This anatomical structure has both aesthetic and functional roles within the nasal complex. It supports the nasal cavity, the primary segment of the respiratory system, and divides it into distinct right and left compartments. Airflow from the choanae to the

nasal cavity contributes to the paranasal sinus network by creating positive air pressure within the nasopharynx. Unobstructed respiratory function is essential for the harmonious development of maxillofacial structures (37).

Changes in craniofacial growth or narrowing of the upper airways may disrupt respiratory patterns (38). In the nasal and pharyngeal regions, obstacles may cause individuals to use mouth breathing to breathe (39). Most cases of congenital or acquired nasal septum deviation contribute to these airway narrowings and consequently affect respiratory dynamics (5, 6, 39). Given the close relationship between mouth breathing and maxillofacial morphology, numerous studies have investigated airway obstructions (40,41). Furthermore, NSD may reduce the sense of smell, leading to the search for surgical interventions to alleviate this symptom (42). In particular, studies such as a 1985 US study of septoplasty surgeries for deviated nasal septum found that the sense of smell improved in 49 out of 100 patients (43). Similarly, a German study reported a 23% increase in odour recognition scores in 206 patients who underwent functional endoscopic sinus surgery for nasal polyps (44).

NSD also affects the sinuses and often causes sinusitis. Gencer et al. (45) and Orhan et al. (46) emphasized that individuals with severe NSD have reduced maxillary sinus volume on the involved side. In addition, NSD is associated with sphenoid sinus asymmetry, as documented by Orhan et al. (24), who observed that individuals without NSD exhibit symmetrical sphenoid sinuses. In particular, sinus volume is relatively unaffected by age and gender, while it is affected by septum deviation.

The structural complexities of NSD have been examined in several studies involving airflow disorders and the paranasal sinuses (12,24,25). So, NSD is one of the most common deformities in the nasal cavity. Moshfeghi et al. (38) showed the factors contributing to NSD. And found that it showed no discernible association with trauma or gender, but its likelihood increased with advancing age. Meanwhile, Orhan et al. (46), determined that the mean NSD angle was 12.9°±5.0, with no difference based on gender of those aged 16 and above. Another study by Orhan et al. (24) reported a nasal deviation angle of 13.2±5.0 and found no different correlation between septum deviation and age or gender. Conversely, Min et al. (47) and Zielnik-Jurkiewicz et al. (48) observed a prevalence of NSD in males than in females. This study measured the NSD angle as 6.55±3.51 and 7.60±4.13 in males in the axial and coronal planes, respectively. It was calculated as 6.54±3.64 and 7.47±3.73 in females. No statistical difference was found when comparing the angles between the genders in both planes ($p>0.05$). Shokri et al. (49) showed that the prevalence of NSD decreased from 14.1% to 90.4%. They defined various types of NSD, including right, left, C-shaped, and S-shaped deviations. Regarding examining the maxillary sinuses, it was found that the sinus curves exhibited dorso-ventral, caudal-rostral, and right and left C-shaped and S-shaped deviations in the studies. They reported that the left deviation was 43.9% and the right deviation was 36.4%. In addition, the dorso-ventral deviation was observed in 10.9% and caudal-rostral deviation in 7.6% of the cases (50). In this study, the prevalence of right and left C-shaped deviations is consistent with the existing literature, accounting for 88% of the cases. Specifically, 42% showed C-shaped deviations to the left, while 46% showed C-shaped deviations to the right. S-shaped deviations were less standard, accounting for 12% of cases, 9% in the dorsoventral direction, and 3% in the caudal-rostral direction.

In the study conducted by Çalışkan et al. (51) nasal septum deviation (NSD) was defined as 5° deviation in the coronal plane, and its prevalence in individuals is 76.7%. Wanzeler et al. (30) reported that 72.22% of individuals showed NSD. This was more common in individuals with a brachyfacial facial type that showed a horizontal growth pattern. They also emphasized a significant increase in the size of the oropharynx in individuals with NSD. Gencer et al. (45) and Shams et al. (11) examined NSD in three separate groups: mild (<9°, Group I), moderate (9-15°, Group II) and severe (15° and above, Group III). Shams et al. (11) found decreased NV and increased NSD. They also reported a negative correlation between the age of individuals and NV. Similarly, Gencer et al. (45)

examined the effect of NSD on maxillary sinus volume and observed larger maxillary sinus volumes in Group III. Orhan et al. (46) examined maxillary volumes according to the direction of NSD and discovered that maxillary sinus volume was reduced on the deviation side in individuals with NSD. In particular, Orhan et al. (24) found that sphenoid sinus volumes were smaller on the side of septum deviation.

It also speculates that patients experiencing such changes may be more prone to sinusitis problems, potentially resulting from impaired airflow dynamics. This is particularly important given the documented links between NSD and sinus-related complications reported in previous studies (24,45,46). Furthermore, the possible impact on olfaction in these patients should not be ignored, as previous studies have shown a link between nasal septum surgeries and improvements in olfactory function (43,44). Another important observation is the positive correlation between age and NV (r=0.245, p=0.014). This correlation may highlight the complex interaction between age-related changes, anatomical variations and respiratory patterns in shaping NV.

This study highlights the complex relationship between NSD, NV and associated respiratory patterns. The findings suggest that addressing NSD could have implications for respiratory function. It may also impact aspects such as sinus health and olfactory perception. Further research is needed to explore the precise mechanisms underlying these relationships. Also, it guides potential interventions to improve overall airway dynamics and patient well-being.

Limitations

- The retrospective nature of the study may lead to selection bias.
- The study's cross-sectional design may limit the establishment of causal relationships.
- Other factors affecting nasal and respiratory function, such as allergies or chronic sinusitis, were not considered.

CONCLUSIONS

This study analysed a correlation between increasing NSD angle and decreased NV. It also appears to have a meaningful effect on airflow transmission. The observed relationship suggests that increasing the NSD angle may disrupt the natural nasal breathing process and cause a shift toward mouth breathing. The shift toward mouth breathing is associated with decreased NV, which continues in the nasal cavity. The study found that gender did not have a noticeable effect on NV. However, there was an important positive correlation between age and NV. This suggests that age-related factors contribute to changes in this anatomical parameter. The study demonstrates the relationships between NSD angle and NV. The resulting findings provide information on the clinical implications and consequences of NSD on airflow dynamics and NV. For future studies, artificial intelligence-based predictive analyses can be performed to assess the effects on respiratory function and general health and potentially improve patient outcomes. In this context, machine learning algorithms are more effective in classifying and analysing data. So, further studies can be conducted in this direction.

REFERENCES

1. Aziz T, Biron VL, Ansari K, Flores-Mir C. Measurement tools for the diagnosis of nasal septal deviation: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;43(1):11.

2. Davraj K, Yadav M, Chappity P, et al. Nasal Physiology and Sinusitis. In: Verma H, Thakar A, editors. Essentials of Rhinology [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2021;49–101.

3. Vicente A, Wiedel AP, Becker M, et al. Quantitative assessment of cleft volume and evaluation of cleft's impact on adjacent anatomical structures using CBCT imaging. Oral Radiol. 2024;40:295–303.

4. Dhole A, Ramteke A, Motwani M. Radiographic Association of Maxillary Sinus Volume in Patients with Deviated Nasal Septum: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;76(5):4929-36.

5. Hsia JC, Camacho M, Capasso R. Snoring exclusively during nasal breathing: A newly described respiratory pattern during sleep. Sleep and Breathing. 2014;18:159–64.

6. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, Septal, and Turbinate Anatomy and Embryology. Otolaryngol Clin North Am. 2009;193–205.

7. Akay G, Eren İ, Karadag Ö, et al. Nasal septal deviation in the unilateral cleft lip and palate deformities: a three-dimensional analysis. Oral Radiol. 2021;37:567–72.

8. Magliulo G, Iannella G, Ciofalo A, Polimeni A, de Vincentiis M, Pasquariello B, et al. Nasal pathologies in patients with obstructive sleep apnoea. Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2019;39:250–6.

9. Macellari M, Schillaci A, Tanzini U, et al. An adjoint-based approach for the surgical correction of nasal septal deviations. Comput Biol Med. 2024;176(380):108566.

10. I Gede Wahyu Adi Raditya, Agus Rudi Asthuta. Nasal septum deviation with severe obstruction. GSC Advanced Research and Reviews. 2023;(16):125–32.

11. Shams N, Razavi M, Zabihzadeh M, et al. Associations between the severity of nasal septal deviation and nasopharynx volume in different ages and sexes: a cone-beam computed tomography study. Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2022;44(1):13.

12. Taghiloo H, Halimi Z. The frequencies of different types of nasal septum deviation and their effect on increasing the thickness of maxillary sinus mucosa. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2019;(13):208–14.

13. Sadry S, Ok U, Özdaş DÖ. Is there a relationship of nasal septum deviation with pharyngeal airway dimension and craniocervical posture? Cranio - Journal of Craniomandibular and Sleep Practice. 2024;(42):461–9.

14. Wong E, Siu J, Douglas R, Singh N. Anatomy and Physiology of the Human Nose. In: Inthavong K, Singh N, Wong E, Tu J, editors. Clinical and Biomedical Engineering in the Human Nose. 1st Edition. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering. Springer, Singapore. 2021:9–29.

15. Di Carlo G, Polimeni A, Melsen B, et al. The relationship between upper airways and craniofacial morphology studied in 3D. A CBCT study. Orthod Craniofac Res. 2015;18:1–11.

16. Wu H, Xie J, Guo Y, et al. The independent role of nasal obstruction in resistant hypertension for uncontrolled hypertensive patients with obstructive sleep apnea. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2023;280:2017–24.

17. Ozkececi G, Akci O, Bucak A, et al. The effect of septoplasty on pulmonary artery pressure and right ventricular function in nasal septum deviation. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2016;273:3747–52.

18. Ho YM, Coman WB. Nasal septum malignancy. ANZ J Surg. 2011;81:533–6.

19. Alessandri-Bonetti M, Costantino A, Gallo Afflitto G, et al. Anxiety and depression mood disorder in patients with nasal septal deviation: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery. 2022;43(5):103517.

20. Lee K Il, In SM, Kim JY, et al. Association of nasal septal deviation with the incidence of anxiety, depression, and migraine: A national population-based study. PLoS One. 2021;16(11):e0259468.

21. Kim J, Kim SW, Kim SW, et al. Role of the sphenoidal process of the septal cartilage in the development of septal deviation. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2012;146:151–5.

22. Yıldız Öztürk F, Nahir M, Beyhan M. The Impact of Nasal Septum Deviation on Paranasal Sinus Volumes. Hitit Medical Journal. 2024;6:208–15.

23. Karataş D, Koç A, Yüksel F, et al. The Effect of Nasal Septal Deviation on Frontal and Maxillary Sinus Volumes and Development of Sinusitis. Journal of Craniofacial Surgery [Internet]. 2015;26. Available from: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2015/07000/the_effect_of_nasal_septal_deviation_on_frontal.16.aspx

24. Orhan I, Ormeci T, Bilal N, et al. Morphometric Analysis of Sphenoid Sinus in Patients With Nasal Septum Deviation. Journal of Craniofacial Surgery [Internet]. 2019;30. Available from: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2019/07000/morphometric_analysis_of_sphenoid_sinus_in.71.aspx

25. Tassoker M, Magat G, Lale B, et al. Is the maxillary sinus volume affected by concha bullosa, nasal septal deviation, and impacted teeth? A CBCT study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2020;277:227–33.

26. Saati S, Ramezani K, Ramezani N, et al. Evaluation of pharyngeal airway volume and nasal septum deviation relation in different sagittal and vertical craniofacial patterns through cone beam computed tomography. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2021;33:107-14.

27. Iwasaki T, Papageorgiou SN, Yamasaki Y, et al. Nasal ventilation and rapid maxillary expansion (RME): A randomized trial. Eur J Orthod. 2021;43:283–92.

28. Yavan MA, Kaya S, Kervancioglu P, et al. Evaluation of effects of a modified asymmetric rapid maxillary expansion appliance on the upper airway volume by cone beam computed tomography. J Dent Sci. 2021;16:58–64.

29. Chen S, Wang J, Xi X, Zhao Y, Liu H, Liu D. Rapid Maxillary Expansion Has a Beneficial Effect on the Ventilation in Children with Nasal Septal Deviation: A Computational Fluid Dynamics Study. Front Pediatr. 2022;9:718735.

30. Wanzeler AMV, Renda MDO, de Oliveira Pereira ME, et al. Anatomical relation between nasal septum deviation and oropharynx volume in different facial patterns evaluated through cone beam computed tomography. Oral Maxillofac Surg. 2017;21:341–6.

31. Ps I, Jose R, Shanmugham AM, et al. Evaluation of presence of nasal deviation in patients presenting with obstructive sleep apnea using cone beam computed tomography. Cranio. Published online. 2025;43(4):551-7.

32. Kalaskar R, Balasubramanian S, Kalaskar A. Evaluation of the average nasal and nasopharyngeal volume in 10–13-year-old children: A preliminary CBCT study. Int J Clin Pediatr Dent. 2021;14:187–91.

33. Zimmerman JN, Vora SR, Pliska BT. Reliability of upper airway assessment using CBCT. Eur J Orthod. 2019;41:101–8.

34. Zimmerman JN, Lee J, Pliska BT. Reliability of upper pharyngeal airway assessment using dental CBCT: a systematic review. Eur J Orthod. 2017;39(5):489-96.

35. Jung DH, Park SW, Cheon HS, et al. The Causes and Frequency of Neonatal Septal Deformities. KISEP Rhinology Korean J Otolaryngol. 2000;43(9):946-51.

36. Yilmaz MD, Altuntaş A. Congenital vomeral bone defect. American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery. 2005;26:64–6.

37. Chambi-Rocha A, Cabrera-Domínguez ME, Domínguez-Reyes A. Breathing mode influence on craniofacial development and head posture. J Pediatr (Rio J). 2018;94:123–30.

38. Moshfeghi M, Abedian B, Ghazizadeh Ahsaie M, et al. Prevalence of nasal septum deviation using cone-beam computed tomography: A cross-sectional study. Contemp Clin Dent. 2020;11:223–8.

39. Aziz T, Biron VL, Ansari K, Flores-Mir C. Measurement tools for the diagnosis of nasal septal deviation: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;43(1):11.

40. Linder-Aronson S, Woodside DG, Lundströ A. Mandibular growth direction following adenoidectomy. Am J Orthod. 1986;89:273–84.

41. Sousa JBR, Anselmo-Lima WT, Valera FCP, et al. Cephalometric assessment of the mandibular growth pattern in mouth-breathing children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69:311–7.

42. Doty RL, Frye R. Influence of Nasal Obstruction on Smell Function. Otolaryngol Clin North Am. 1989;22:397–411.

43. Stevens CN, Stevens CN. Quantitative effects of nasal surgery on olfaction. Am J Otolaryngol. 1985;6:264–7.

44. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. Laryngoscope. 2008;118:1260–4.

45. Kapusuz Gencer Z, Ozkiriş M, Okur A, et al. The effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volumes and development of maxillary sinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270:3069–73.

46. Orhan I, Ormeci T, Aydin S, et al. Morphometric analysis of the maxillary sinus in patients with nasal septum deviation. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2014;271:727–32.

47. Min YG, Jung HW, Kim CS. Prevalence study of nasal septal deformities in Korea: results of a nation-wide survey. Rhinology [Internet]. 1995;33:61–5.

48. Zielnik-Jurkiewicz B, Olszewska-Sosińska O. The nasal septum deformities in children and adolescents from Warsaw, Poland. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70:731–6.

49. Shokri A, Faradmal MJ, Hekmat B. Correlations between anatomical variations of the nasal cavity and ethmoidal sinuses on cone-beam computed tomography scans. Imaging Sci Dent. 2019;49:103–13.

50. Koo SK, Kim JD, Moon JS, et al. The incidence of concha bullosa, unusual anatomic variation and its relationship to nasal septal deviation: A retrospective radiologic study. Auris Nasus Larynx. 2017;44:561–70.

51. Çalışkan A, Sumer AP, Bulut E. Evaluation of anatomical variations of the nasal cavity and ethmoidal complex on cone-beam computed tomography. Oral Radiol. 2017;33:51–9.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:317-325/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

PREMATÜRE KIRIKLARI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ: BİR VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

FRACTURES OF PREMATURITY AND ASSOCIATED FACTORS: A CASE-CONTROL STUDY

Sinem YALNIZOĞLU ÇAKA[1], Sümeyra TOPAL[2], Selin AYTEMİZ[3], Sadık YURTTUTAN[4]

[1]Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bölümü
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı
[3]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşireliği
[4]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Preterm yenidoğanların doğumda ve doğumdan sonra yaşadıkları süreçler iskelet büyümesini ve kemik mineralizasyonunu etkileyebilir. Bu çalışmada Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen prematüre bebeklerde meydana gelen kırıkların değerlendirilmesi ve bazı özelliklerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma, 2012 - 2022 yılları arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen ≤ 36^{+6} gebelik haftasında doğan pretermlerde gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Örneklem 78 preterm doğumdan (39 vaka ve 39 kontrol) oluşmaktadır. Doğum kayıtları ve kırıkla ilişkili olabilecek doğum sonrası taburculuk sürecine kadar olan klinik takipleri (laboratuvar sonuçları, konjenital hastalıklar, parenteral beslenme, solunum desteği vb.) analiz edildi.

BULGULAR: Çalışma sonucunda prematürelerde kırık prevalansı %0,94 olarak saptanmıştır. Katılımcıların %26,9'unun (n=21) kırık bölgesi humerus ve kırık gerçekleşme zamanı ortalaması 21,18±23,68 gündür. Bu çalışmada vaka grubundaki pretermlerin kontrol grubuna kıyasla APGAR skorlarının daha düşük, total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon ve yatış sürelerinin daha uzun ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca pretermlerin bazı laboratuvar sonuç (Fosfor, Parathormon vb) düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermektedir (p<0,05).

SONUÇ: Kırık açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ve fark edilmesi, devamında ise uygun tedavi ve bakımın sağlanması prematüre bebeklerde kırık oranlarını azaltacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Kemik hastalıkları, kırık, hemşirelik bakımı, prematüre.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The processes experienced by preterm neonates at birth and after birth may affect skeletal growth and bone mineralization. This study aims to evaluate the fractures occurring in premature infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and to investigate the relationship with some characteristics.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study is a case-control study conducted in preterms born at ≤ 36^{+6} weeks gestational age admitted to the Neonatal Intensive Care Unit between 2012 and 2022. The sample comprised 78 preterm births (39 cases and 39 controls). Birth records and clinical follow-ups (laboratory results, congenital diseases, parenteral nutrition, respiratory support, etc.) until the postnatal discharge process that may be related to fracture were analyzed.

RESULTS: The prevalence of fractures in premature infants was found to be 0.94%. The fracture site of 26.9% (n=21) of the participants was the humerus and the mean time to fracture was 21.18±23.68 days. It was found that preterms in the case group had lower APGAR scores and longer total parenteral nutrition, mechanical ventilation and hospitalization times compared to the control group and the difference was statistically significant (p<0.05). In addition, some laboratory results (Phosphorus, Parathormone, etc.) levels of preterms showed significant differences between the groups (p<0.05). Genetic congenital anomaly, cholestasis and sepsis increased the case status 32.764, 21.782 and 0.051 times, respectively (p<0.05). It appears that the incidence of fractures in premature infants who are breastfed is 0.108 times less than in those who are not breastfed. Total parenteral nutrition duration variable decreases the effect of the presence of breast milk.

CONCLUSIONS: Identifying and recognizing the risk factors for fractures and providing appropriate treatment and care will reduce fracture rates in premature infants.

KEYWORDS: Bone diseases, fracture, nursing care, premature.

Geliş Tarihi / Received: 12.12.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 18.03.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Sinem YALNIZOĞLU ÇAKA
Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Bölümü
E-mail: sinem.caka@kocaeli.edu.tr
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1572-7013, 0000-0001-6316-4043, 0000-0001-5647-8642, 0000-0003-1607-8980
Etik Kurul / Ethical Committee: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu (02.11.2022/02).

INTRODUCTION

The increasing survival rate of premature infants has increased the morbidities associated with prematurity. Premature birth impairs the incorporation of minerals into the bone matrix since over three-quarters of fetal bone mineralization takes place in the third trimester of pregnancy (1). Mineral incorporation into the bone matrix fails in newborns who do not finish the required amount of time during the intrauterine stage when nutrients are most integrated into the bone matrix. This leads to the partial or total loss of the ideal stage of mineral reserve acquisition (2). Consequently, preterm newborns are born with neonatal problems such as impaired bone mineralization in addition to being metabolically immature (3). Potential complications such as adverse effects during feeding of prematurity, diuretic and steroid use, and infections may also contribute to deficiencies in mineral content (4-6). The cause of fracture in premature infants is often difficult to determine and is often associated with osteopenia of prematurity. In most cases, fractures are incidentally diagnosed on X-rays taken for other reasons and therefore the incidence of early neonatal fractures is unknown. In a few studies in the literature, the incidence of fractures varies between 1.2% and 10.5% (7, 8). The incidence may seem modest because the majority of fractures are asymptomatic and discovered by accident in the early stages. In the newborn stage, birth-related bone fractures are uncommon. However, there are known cases of birth-related long bone fractures (shoulder dystocia-related clavicle fractures) and skull fractures, primarily from the use of forceps or ventouses (7-9). In addition, the risk of bone fractures increases in newborns admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) due to prematurity, low birth weight, malnutrition, and various medical and drug-related reasons (5,9). Few studies on bone fractures may occur due to prematurity and the factors that may cause them in developing countries (9-12). This study aimed to evaluate the fractures in premature infants admitted to the NICU and to characterize them in terms of some characteristics.

MATERIALS AND METHODS

Research Design

This study is a retrospective case-control study.

Participants

Within the scope of the study, the records of premature newborns admitted to the NICU of the university hospital, where high-risk newborns are followed up between January 2012 and January 2022 were retrospectively analyzed. A total of 4.152 patients were admitted to the NICU during the study period.

The population of the study consisted of all preterm infants who were diagnosed with one or more fractures during their hospitalization in the relevant date range (N=42). Inclusion criteria for the case group consisted of premature infants with a gestational age <37 weeks with a fracture diagnosis confirmed by a paediatric radiologist (n=39). Three participants born at term were excluded from the study. The other 39 participants who formed the control group of the study were categorised according to gestational week, birth weight and gender, and the group was formed by paying attention to the similar distribution of these three categories with the case group. In this context, 78 preterm infants (Case: 39, Control: 39) were selected as the study sample **(Figure 1)**. X-rays were scanned from the radiology database using the keyword 'fracture'. Preterm infant was defined as gestational age <37 weeks. The mothers' last menstruation date and the findings of the obstetric evaluation were used to calculate the gestational week at the time of delivery.

The study excluded premature infants, those with insufficient medical information, those receiving medications that may affect bone metabolism (e.g., phenytoin, cortisone), and those with chromosomal abnormalities, congenital anomalies, or known bone diseases. The study's scope included the analysis of data that required orthopedic consultation, including the mechanism of injury, clinical presentation, fracture type, fracture location, and total number.

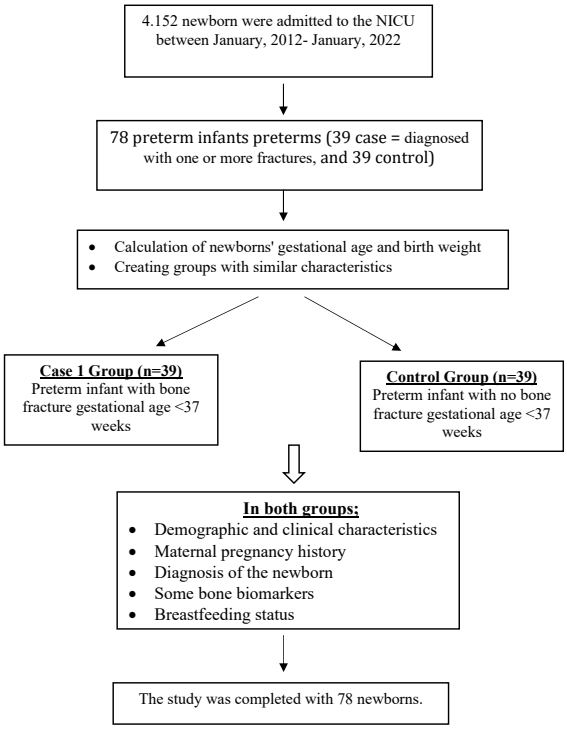


Figure 1: Flow chart of the study

Variables

Clinical data on the mother and newborn were collected by examining the medical records of the mother and using the Infant Follow-up Form. This form includes the mothers' pregnancy-related history, data on the newborn at birth, and data on the newborn's NICU hospitalization. All clinical and nutritional variables were evaluated through daily follow-up, diagnostic updates and feeding protocols from birth until discharge. In the NICU, preterm infant care, feeding, diagnosis and management of diseases, early and late neonatal sepsis are performed by the guidelines of the Turkish Neonatology Society (TND) (13,14). Patients with proven infection by showing growth in blood culture were evaluated as sepsis. Biochemical analyses (Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatine, Direct Bilirubin, Magnesium (Mg), Calcium (Ca), Phosphorus (P), Alkaline phosphatase (ALP), Vitamin D, etc.) that may be related to fracture were examined in the hospital laboratory on the day the premature infant was diagnosed with a fracture. All laboratory values were evaluated by considering the reference values of the hospital in the relevant analyses. In the NICU, premature infants are fed by the recommendations of the TND guidelines. Total Parenteral Nutrition (TPN) support is started from the first hour in the hospital, especially in all premature infants younger than 32 weeks or with limited enteral intake. Zinc (1-2 mg/kg/day) is added to TPN from the first day. In addition, 60-80 mg/kg elemental Ca and 45-60 mg/kg P are added daily. To prevent precipitation, P is added to the solution first, then Ca. The recommended doses of neonatal-specific solutions containing fat- and water-soluble vitamins are calculated for all infants receiving TPN from the second day onwards (14-15). TPN support is continued until 75% of the total protein and energy requirement of the preterm infant is met with enteral nutrition. Vitamin D is supported at the daily dose recommended in TPN (160 IU/kg/day) and started when the infant achieved full feeding (400 IU/day with an upper level of 1000 IU/day).

Ethical Committee

The parents or guardians of the children provided informed consent, and the local Ethics Committee of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Training and Research Hospital approved the study (02.11.2022/02) and institutional permission was obtained. The study adhered to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

In the research, the data of 78 participants were assessed and transferred to the IBM SPSS Statistics 23 program in the computer environment. The analysis of the participants' descriptive characteristics was carried out by utilizing frequency (n, %) for categorical variables and mean and standard deviation for continuous variables. The independent sample t-test was performed for the purpose of investigating the difference between two-group discontinuous variables. Bivariate logistic regression and the Chi-square test were utilized to evaluate the variables, and logistic regression and the backward stepwise approach were employed in the multivariate analysis to look into the factors linked to the disease's incidence. The TPN duration variable, which was significant in the t-test, was kept as an adjustment factor for the other factors because of the strong correlation between osteopenia of prematurity and mineral deficiency in the etiology of the disease. The odds ratio and corresponding 95% CI for each variable were computed to determine the size of the effect.

RESULTS

A total of 4.152 patients were admitted to the NICU during the study period. Of these, 39 premature infants were diagnosed with bone fractures, corresponding to a prevalence of 0.94%. Fracture sites were observed in 6.4% (n=5) of the participants in the clavicle, 14.1% (n=11) in the femur, 26.9% (n=21) in the humerus, and 2.6% (n=2) in other extremities (toe or finger). The characteristics of the patients are shown in Table 1. Accordingly, 57.7% (n=45) of the participants were female and 92.3% (n=72) were born by cesarean section. The mean gestational age of the participants was 31.36±4.21 years and the mean birth weight was 1564.87±760.80. The fracture site of 26.9% (n=21) of the participants was humerus and the meantime of fracture was 21.18±23.68. Also, the number of newborns with a history of low APGAR score (p=0.001), TPN (p=0.004), mechanical ventilation (p=0.000), and prolonged hospitalization (p=0.000), as well as those born to mothers with a history of gestational diabetes (p=0.033), was found to be significantly higher compared to the control group **(Table 1)**.

Table1: Birth and clinical characteristics of participants in the case and control groups (N=78)

Variable		Case (n=39)		Control (n=39)		Test [a]	p
		Mean±SD		Mean±SD			
Gestational age (weeks)		30.82±4.47		31.89±3.93		-1.119	*0.267*
Apgar score 1 minute		4.94±1.57		5.58±1.29		-1.967	*0.053*
Apgar score 5 minutes		5.84±1.72		7.05±1.37		-3.411	***0.001***
Birth weight (grams)		1424.74±806.10		1705.00±694.81		-1.645	*0.104*
Output weight (grams)		2118.71±647.53		2206.15±382.51		-.726	*0.470*
Length at birth (cm)		49.43±3.49		49.83±2.04		-0.627	*0.533*
Total parenteral nutrition duration (days)		18.87±21.23		7.84±9.45		2.962	***0.004***
Duration of oxygen support (days)		12.58±13.21		10.10±6.67		1.049	*0.298*
Duration of non-invasive ventilation (days)		8.15±10.38		8.10±6.88		.026	*0.980*
Duration of mechanical ventilation (days)		27.79±34.30		4.10±8.02		4.199	***0.000***
Length of Hospitalization (days)		63.10±42.52		32.00±20.63		4.109	***0.000***
		n	%	n	%	Test[b]	p
Gender	Male	17	51.5	16	48.5	0.053	*0.819*
	Female	22	48.9	23	51.1		
Type of delivery	Cesarean birth	35	48.6	37	51.4	0.722	*0.395*
	Vaginal	4	66.7	2	33.3		
Pregnancy history							
Preeclampsia	Yes	22	61.1	14	38.9	3.302	*0.069*
	No	17	40.5	25	59.5		
Gestational Diabetes	Yes	10	76.9	3	23.1	4.523	***0.033****
	No	29	44.6	36	55.4		

[a]*Student t Test* [b] *Continuity Correction Test* ** p<0.05* ***p<0.001*

As shown in Table 2, the number of newborns with at least one fracture was found to be statistically significantly higher in cases diagnosed with genetic congenital anomaly (p=0.000), metabolic bone disease (p=0.001), cholestasis (p=0.036), pneumothorax (p=0.008), intraventricular hemorrhage (p=0.011), hypoglycemia (p=0.042), and sepsis (p=0.000), compared to the control group **(Table 2)**.

Table 2: Diagnosis of the newborn in the case and control groups (N=78)

		n	%	n	%	Test[b]	p
Diagnosis of the newborn							
Genetic congenital anomaly	Yes	23	92.0	2	8.0	23.961	***0.000****
	No	16	30.2	37	69.8		
Metabolic bone disease	Yes	30	43.5	39	56.5	10.174	***0.001****
	No	9	100	0	0.0		
Cholestasis	Yes	10	33.3	20	66.7	4.387	***0.036****
	No	29	60.4	19	39.6		
Patent ductus arteriosus	Yes	27	55.1	22	44.9	1.372	*0.241*
	No	12	41.4	17	58.6		
Pneumothorax	Yes	19	73.1	7	26.9	6.981	***0.008****
	No	20	38.5	32	61.5		
Necrotizing enterocolitis	Yes	11	57.9	8	42.1	.278	*0.598*
	No	28	47.5	31	52.5		
Intraventricular hemorrhage	Yes	16	76.2	5	23.8	6.516	***0.011****
	No	23	40.4	34	59.6		
Hypoglycemia	Yes	8	80.0	2	20.0	4.129	***0.042****
	No	31	45.6	37	54.4		
Sepsis	Yes	33	67.3	16	32.7	14.052	***0.000***
	No	6	20.7	23	79.3		

[a]*Student t Test* [b] *Continuity Correction Test* ** p<0.05 **p<0.001*

When some bone-related laboratory results are compared between the groups in Table 3, it is seen that Calcium (Ca), Phosphorus (P), Alkaline phosphatase (ALP), Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), Parathormone (PTH) and Vitamin D levels were significantly different between the groups **(Figure 2 and Figure 3)**.

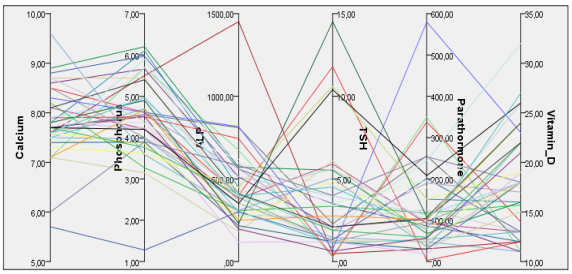


Figure 2: Distribution of Case Group' Biochemical Markers

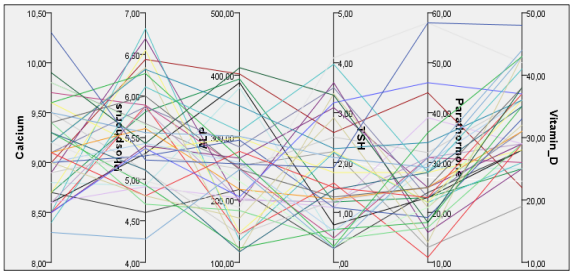


Figure 3: Distribution of Control Group' Biochemical Markers

According to biochemical tests, on the day of fracture diagnosis, Ca, P and Vitamin D levels were significantly lower in the case group compared to the control group (1.28 mg/dl, 1.01 mg/dl, 15.00 mg/mL, respectively) (p=0.000); mean serum values of ALP, TSH and PTH were significantly higher (198.30 IU/L, 2.04 mUI/mL, 106.03 mg/dL, respectively) (p= 0.000, 0.001, 0.000 respectively). No statistically significant difference was found between the groups in terms of diuretic treatment, postnatal steroid use and antiepileptic drug use. In addition, there was no statistically significant difference between formula intake and fracture occurrence, whereas there was a statistically significant difference between breast milk intake and the presence of fracture in premature infants (p=0.004). Accordingly, the occurrence of fracture was significantly less in infants receiving breast milk **(Table 3)**.

Table 3: Some bone biomarkers of participants in the case and control groups

Variable		Case (n=39)		Control (n=39)		*Test* [a]	*p*
		Mean±SD		Mean±SD			
Blood Urea Nitrogen (BUN) (mg/dL)		10.03± 8.23		8.05± .99		1.487	*0.141*
Creatinine (mg/dL)		0.38± 0.33		0.50±0.12		-1.960	*0.054*
Direct Bilirubin (mg/ dL)		0.73± 1.60		0.27±0.08		1.797	*0.076*
Magnesium (mg/dL)		1.98±.49		2.07±.30		-1.010	*0.316*
Calcium (mg/dL)		7.79±0.71		9.07±0.47		-9.308	***0.000***
Phosphorus (mg/dL)		4.52±0.96		5.54±.60		-5.514	***0.000***
Alkaline Phosphatase (IU/L)		445.64±237.30		247.33±82.13		4.932	***0.000***
Thyroid-stimulating hormone (TSH) (mUI/mL)		3.86±3.46		1.81±1.13		3.509	***0.001***
Parathormone (mg/dL)		133.39±111.76		27.35±10.52		5.899	***0.000***
Vitamin D (25(OH)D3; mg/mL)		17.88±5.19		32.89±6.89		-10.856	***0.000***
CRP (C-reaktif Protein) 4. gün		1.69±0.46		1.58±0.49		.937	*0.352*
		n	%	n	%	Test [b]	*p*
Diuretic Treatment Status	Yes	21	51.2	20	48.8	0.000	*1.000*
	No	18	48.6	19	51.4		
Postnatal steroid use	Yes	23	53.5	20	46.5	0.466	*0.495*
	No	16	45.7	19	54.3		
Antiepileptic Drug Use	Yes	13	40.6	19	59.4	1.325	*0.250*
	No	26	56.5	20	43.5		
Breastfeeding status	Yes	26	41.3	37	58.7	8.254	***0.004***
	No	13	86.7	2	13.3		
Formula formula intake status	Yes	26	57.8	19	42.2	1.891	*0.169*
	No	13	39.4	20	60.6		

*[a] Student t Test [b] Continuity Correction Test * p<0.05 **p<0.001*

The results of logistic regression analysis are given in Table 4. When the table is examined, it is seen that mechanical ventilation and hospitalization duration, presence of pneumothorax / intraventricular hemorrhage / hypoglycemia do not have a statistically significant effect on fracture incidence, while presence of genetic congenital anomaly, presence of cholestasis and presence of sepsis have a statistically significant effect on fracture incidence. Genetic congenital anomaly, cholestasis and sepsis increased the incidence of fracture 26.648, 26.566 and 0.059 times, respectively. When the total parenteral nutrition duration variable was used as an adjustment variable in the model, it was observed that the presence of genetic congenital anomaly, the presence of cholestasis and the presence of sepsis had a statistically significant effect on fracture incidence. Genetic congenital anomaly, cholestasis and sepsis increased the case status 32.764, 21.782 and 0.051 times, respectively (p= 0.003, 0.007, 0.015 respectively). Total parenteral nutrition duration variable increased the effect of genetic congenital anomaly status, but decreased the effect of cholestasis and sepsis status. In addition, the presence of breast milk has a statistically significant effect on the incidence of fractures. It appears that the incidence of fractures in premature infants who are breastfed is 0.108 times less than in those who are not breastfed (p= 0.006). When the total duration of parenteral nutrition is used as an adjustment variable in the model, it is seen that the presence of breast milk has a statistically significant effect on the incidence of fracture. It is observed that the incidence of fracture cases is 0.082 times lower in breast milk recipients compared to non-breast milk recipients (p= 0.003). The total parenteral nutrition duration variable decreases the effect of the presence of breast milk **(Table 4)**.

Table 4: Final model of multivariate logistic regression of factors associated with fracture of prematurity

		Not-Adjusted Model OR (95% CI)	p	Adjusted Model OR (95% CI)	p
Demographic and birth characteristics of the participants					
Duration of mechanical ventilation (days)		1.003	0.921	0.973	0.444
Length of Hospitalization (days)		0.985	0.431	0.971	0.196
Genetic congenital anomaly	Yes	26.648	**0.004****	32.764	**0.003****
	No				
Cholestasis	Yes	26.566	**0.003****	21.782	**0.007****
	No				
Pneumothorax	Yes	0.484	0.492	0.438	0.459
	No				
Intraventricular hemorrhage	Yes	1.533	0.695	0.827	0.868
	No				
Hypoglycemia	Yes	0.275	0.292	0.278	0.298
	No				
Sepsis	Yes	0.059	**0.013***	0.051	**0.015***
	No				
Breastfeeding Status	Yes	0.108	**0.006****	0.082	**0.003****
	No				

OR not-adjusted: Bivariate analysis; OR adjusted: Adjustment by Total Parenteral Nutrition Time
** p<0.05 **p<0.001*

DISCUSSION

In recent years, the prolonged life expectancy of premature infants and the parallel increase in fracture cases have increased the clinical interest in premature infants with bone deformities. It has been reported in the literature that fractures and rickets may occur early in life due to osteopenia of prematurity (16) and may lead to future losses in posture, mobility and muscle strength, short stature, and suboptimal peak bone mass in these children (17-19). All these results may lead to lower school performance, behavioral disorders and low self-esteem in adulthood (17). In this study, which was conducted to determine the incidence of fractures in preterm neonates treated in an NICU and to characterize some features that may be associated with fractures, the prevalence of fractures in preterm infants was determined as 0.94%. However, it was observed that 26.9% of fractures occurred in the humerus, followed by femur and clavicle fractures. When evaluated in terms of fracture sites and locations, the fractures were observed in the long bones in 12 premature infants and only two of these deliveries were vaginal. The risk of fracture in long bones may increase in newborns treated in the NICU due to vaginal delivery, prematurity, low birth weight and administration of some pharmacologic agents (20). In the literature, the incidence of bone fractures in the NICU is reported to vary between 1.1% and 10.5% (7, 9, 12, 21). According to Pektas et al. (2019), there were 0.16 femur fractures per 1000 live births as a result of birth trauma, and 1.08 femur fractures per 1000 live births as a result of osteopenia of prematurity (20). Both vaginal and cesarean deliveries can result in birth trauma, and it appears that choosing a caesarean section over a vaginal delivery does not completely remove the risk. Our study's results (0.94%) are significant for updating this data and demonstrate the need for care healthcare providers to treat and care for patients using a multidisciplinary strategy in order to prevent fractures that are either birth-induced or not.

This study shows that the preterms' APGAR score, duration of TPN, duration of mechanical ventilation and hospitalization, and some maternal and infant disease histories (gestational diabetes, genetic congenital anomaly, metabolic bone disease, etc.) are among the important factors to be considered in premature fractures. Long-term use of parenteral feeding as the only or primary source of nutrition is highlighted as a significant risk factor (3,22). Failures to ensure adequate mineral supply are often encountered in this vulnerable population due to several factors, including variability of the parenteral nutrition formulation, low mineral solubility, lack of appropriate mineral formulations, and nutrient antagonistic relationships, the effect of pH, and the ability to administer intravenous therapy within certain limits (22, 23). Therefore, early enteral nutrition is recommended in addition to parenteral nutrition (20). Within the scope of the study, it was observed that the number of fractures was less in infants who received breast milk compared to those who did not. It was also observed that the duration of TPN decreased the effect of the presence of breast milk. It is known that mothers with premature infants are not considered sufficient even though breast milk is rich in Ca and P (24). Although formula milk appears to be richer in Ca and P than breast milk, the bioavailability of these minerals is low. Therefore, breast milk intake should be encouraged in infant nutrition and enrichment of breast milk content may be recommended. The use of sedatives and respiratory support during hospitalization of premature infants increases the duration of immobilization in the NICU. This contributes to increased bone resorption and demineralization and may increase the rate of bone fractures (22, 25). Movement promotes bone formation, reduces natural postpartum bone loss and helps to ensure adequate bone mineral content and muscle development (22, 23, 25). Nurses working in the NICU can support preterm' movement, increase comfort and minimize the risk of fracture formation by giving therapeutic positions specific to the premature infant in line with their nursing roles (26, 27). When the laboratory results of premature infants were analyzed, it was observed that the preterms in the case group had significantly lower Ca, P and Vitamin D levels compared to the control group, while the mean serum values of ALP, TSH and PTH were significantly higher. Although risk factors for bone fractures are wi-

dely recognized, there is still no unified approach to diagnosis. In the human body, thyroid hormones contain important factors that regulate metabolism and cell differentiation, and their increases/decreases have an effect on the whole body. This important effect is often associated with changes in bone metabolism leading to a decrease in bone mineral density, so-called osteoporosis. These effects on bone tissue are well documented in the case of hyperthyroidism. On the other hand, there is no consensus in the case of hypothyroidism (28). When the literature was examined, two studies were found that examined the incidence of fracture risk in adults with hypothyroidism with 92.341 and 16.249 patients and showed that the incidence was higher. We think that our study will contribute to the field in this regard (29, 30). ALP and P are widely used in the investigation of osteopenia in health care (22, 31). There are different findings on the subject in the literature. One of the most prominent etiologic factors of osteopenia is Ca and P deficiency (18, 22). Therefore, adequate mineral, Ca and P supplementation has been recommended for newborns at risk in order to ensure growth and development in the postnatal nutritional support similar to that in the intrauterine environment (32). In the present study, although both groups had adequate mineral intake, lower Ca and P levels were observed in the case group. This finding shows similar results with the literature (6, 22, 33). However, although P levels were found to be higher in the study by Pinto et al. (22), unlike our study, it may reveal the need for reevaluation and discussion of current recommendations regarding mineral supplementation in premature infants in the postnatal period, as emphasized by Avila-Alvarez et al. (33), on the other hand, the importance of considering the bioavailability of supplemented minerals has already been reported (6, 22). Therefore, even if supplemental minerals are given in quantitatively adequate amounts, these minerals may not be effectively absorbed or utilized by the premature infant.

This study has some limitations. Limitations include the inadequacy in the detection of prenatal or intrapartum risk factors due to the retrospective nature of the study and the presence of cases that were diagnosed but not included in the study due to lack of records. In addition, the number of cases is limited. It is recommended that the study be conducted in groups with more participants.

In order to prevent fractures, it is extremely important to prevent trauma and to know the baby's predisposition to fractures due to prematurity. It is not known how many babies are at risk of osteopenia and bone fractures, or how many newborns are already predisposed to this risk. Premature infants are deprived of essential minerals by not being able to spend the last period of pregnancy in the womb, and they also face some restrictions in mineral intake required for bone development after birth. The best approach to premature osteopenia is interventions aimed at prevention. Therefore, although monitoring frequency varies according to mineral levels and risk factors, in premature and low birth weight babies; serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels should be measured at regular intervals during the period when they receive TPN and enteral feeding until their postconceptional age reaches at least 40 weeks or their weight reaches 2500 g, and precautions should be taken when necessary. In addition, examination of urinary calcium and phosphorus excretion can also provide important information about serum mineral levels. However, long-term studies are needed regarding the mineral supplement recommended today. Nurses are in a key position to make a significant difference in the quality of life of infants who may face life-threatening fractures, disabilities and early death. The incidence of postnatal bone fractures can be reduced by improving the quality of care in the NICU. It is thought that fractures that may develop in the premature population can be significantly prevented with an interdisciplinary team approach and effective nursing care within the framework of individualized developmental care principles. All infants deserve to be protected from the often preventable risks of fractures in order to live their lives with the quality of life they desire. Also, prospective studies are recommended to compare the characteristics of prematurity-related fractures with those of a term but fractured control group to identify problems specific to this group.

REFERENCES

1. Cooper C, Westlake S, Harvey N, et al. Review: Developmental origins of osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2006;17:337–47.

2. Meneghelli M, Peruzzo A, Priante E et al. Bone status and early nutrition in preterm newborns with and without intrauterine growth restriction. Nutrients 2023;15(22):4753.

3. Dombrovski FMOS, Méndez CKI, Vargas DM. Ocorrência de doença metabólica óssea em prematuros de muito baixo peso internados em uti neonatal. Arquivos Catarinenses de Medicina 2009;2(48):12–20.

4. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. World J Methodol 2005;5(3):115-21.

5. Rigo J, Pieltain C, Salle B et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. Acta Paediatr 2007;96(7):969–74.

6. Hovi P, Andersson S, Jarvenpaal A-L. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. PLoS Med 2009;6(8):e1000135.

7. Wei C, Stevens J, Harrison S et al. Fractures in a tertiary neonatal intensive care unit in Wales. Acta Paediatr 2012;101(6):587-90.

8. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 6th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Companies, 2009.

9. Tong L, Pooranawattanakul S, Gopal-Kothandapani JS et al. Comparison of prevalence and characteristics of fractures in term and preterm infants in the first 3 years of life. Pediatric radiology. 2021;51(1):86-93.

10. Hekimoğlu BS. Risk factors and clinical features of osteopenia of prematurity: Single-center experience. Trends in Pediatrics. 2023;4(1):24-30.

11. Armangil D, Gürsoy T, Korkmaz A et al. Decreased bone ultrasound velocity in premature infants conceived with assisted reproduction. Turkish Journal of Pediatrics. 2015;57(1):17-25.

12. Pektaş MK, Koyuncu H, Kundak AA. Long bone fractures in neonatal intensive care units of Afyonkarahisar: Five-year's experience. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019;16(4):219-23.

13. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections- diagnosis and treatment. Turkish Archives of Pediatrics 2018;53(1): 88-100.

14. Türkyılmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Turkish Neonatal Society guideline on the parenteral nutrition in preterm infants. Turkish Archives of Pediatrics 2018;53:119-27.

15. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi. Ankara, Türk Neonatoloji Derneği. [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/premature_rehber_2018.pdf

16. Nallagonda S, Nallagonda M, Deorukhkar A. Metabolic bone disease of prematurity – an overview. Paediatr Child Health. 2017;27(1):14–7.

17. Rugolo LMSS. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. J Pediatr. 2005;81(1):101–10.

18. Xie LF, Alos N, Cloutier A et al. The longterm impact of very preterm birth on adult bone mineral density. Bone Rep. 2018;12(10):100189.

19. Demirbaş F, Arısoy AE, Demir H. The long-term effect of very low birth weight and prematurity on bone mineral density in 5–7 years old children. Dicle Med J. 2020;47(2):268–77.

20. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP et al. Metabolic bone disease of prematurity: Diagnosis and management. Front Pediatr. 2019;12(7):143.

21. Bülbül A, Okan F, Nuhoğlu A. Yenidoğanın fiziksel doğum travmaları Haseki Tıp Bülteni. 2006; 44:3–5.

22. Pinto MRC, Machado MMT, de Azevedo DV et al. Osteopenia of prematurity and associated nutritional factors: case–control study. BMC pediatrics. 2022; 22(1):1-11.

23. Hanson C, Thoene M, Wagner J et al. Parenteral nutrition additive shortages: the short-term, long-term and potential epigenetic implications in premature and hospitalized infants. Nutrients. 2012;4(12):1977-88.

24. Gupta P, Shah D, Bedi N et al. Indian academy of pediatrics guidelines on screen time and digital wellness in infants, Children and Adolescents. Indian Pediatr. 2022;59(3):235-44.

25. Mo Y, Gu X, Li D et al. Use of narcotics and sedatives among very preterm infants in neonatal intensive care units in China: an observational cohort study. Translational Pediatrics. 2023;12(6):1170-80.

26. Tokan F, Geçkil E. Consept of clustered care in the comprehensive of individualized developmental care in premature infants. Journal of General Health Sciences. 2019;1(1):64-77.

27. Derneği TN, Derneği TO. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. (cited 2022 Aug 27). Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2021/08/Turkiye-Premature-Retinopatisi-2021-Guncellemesi-1.pdf

28. Apostu D, Lucaciu O, Oltean-Dan D, et al. The influence of thyroid pathology on osteoporosis and fracture risk: a review. Diagnostics. 2020;10(3):149.

29. Maccagnano G, Notarnicola A, Pesce V, et al. The prevalence of fragility fractures in a population of a region of southern italy affected by thyroid disorders. BioMed Res. Int. 2016;2016:6017165.

30. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: A nationwide follow-up study in 16,249 patients. Thyroid. 2002;12:411–19.

31. Boskabadi H, Mamoori G, Khatami SF et al. Serum level of vitamin D in preterm infants and its association with premature-related respiratory complications: a case-control study. Electron Physician 2018;10(1):6208-14.

32. Harding JE, Wilson J, Brown J. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2017;2(2):CD003310.

33. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J et al. Metabolic bone disease of prematurity: risk factors and associated short-term outcomes. Nutrients. 2020; 12(12):3786.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:326-331/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

BİLATERAL SÜRRENAL METASTAZLI HASTALARDA FARKLI ARK TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRMASI

DOSIMETRIC COMPARISON OF DIFFERENT ARC TREATMENT PLANS IN PATIENTS WITH BILATERAL SURRENAL METASTASES

Taha ERDOĞAN, Düriye ÖZTÜRK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bilateral adrenal bez metastazlarının (AGM) tedavisinde ablatif stereotaktik vücut radyoterapisinin (SBRT) etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak için farklı ark tedavi planlarının dozimetrik karşılaştırılması amacıyla retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ekim 2006'dan Ocak 2017'ye kadar AGM 84 ve Karnofsky performans skoru ≥70 olan 14 hastada (12 erkek, 2 kadın) tekli (S-VMAT) ve çoklu (M-VMAT) izocenter ark VMAT'ı SBRT tedavileri için optimize edilmiştir. Kritik organlar olarak böbrek, karaciğer, omurilik, aort, mide, duodenum, pankreas, deri ve tüm vücudun belirli hacimlerdeki maksimum dozları, ortalama dozları ve maksimum organ dozları incelenmiştir. Ayrıca tedavi planlama sisteminde tedavi süresine karşılık gelen MonitorUnit değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: S-VMAT planları, M-VMAT ile karşılaştırıldığında %4'lük bir nispi iyileşme ile daha iyi bir doz coverage indeksi (COI) ile sonuçlanmıştır. Bu fark anlamlıydı (p=0.02). Benzer şekilde, S-VMAT planları, %13,8'lik bir göreli iyileşme ile M-VMAT'tan önemli ölçüde daha yüksek bir HI sergilemiştir (p=0.001). S-VMAT planları, M-VMAT'a kıyasla sırasıyla %8,7 ve %6,9 oranında daha iyi bir UI ve GI ile sonuçlanmıştır (p=0.02). Fraksiyon başına ortalama MU değerleri S-VMAT'ta 2755,21±388,72 ve M-VMAT'ta 4848,79±491,06 olarak hesaplanmıştır. S-VMAT planları, fraksiyon başına MU'larda %76 azalma ile sonuçlanmıştır (p=0.01).

SONUÇ: S-VMAT, M-VMAT tekniğine kıyasla hedef kapsama alanından taviz vermeden OAR'ları önemli ölçüde korumuştur. Bir S-VMAT planı hazırlamak için ortalama süre, bir M-VMAT planı hazırlamak için ortalama sürenin yaklaşık dört katı olmasına rağmen, bu plan, daha kısa tedavi süresi ve daha az monitör unit (MU) dahil olmak üzere birçok doğal avantaj sergilemiştir. Sonuç olarak M-VMAT plan kalitesini düşürmekte ve risk altındaki organların (OAR) dozlarında artışa sebep olmuştur. Ayrıca toplam MU sayısında da artışa sebep olduğu için tedavi süresi uzamakta ve hastaya verilen MU artmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Bilateral, Adrenal Gland Metastazlar, SBRT, VMAT.

ABSTRACT

OBJECTIVE: A retrospective study was designed for dosimetric comparison of different arc treatment plans to investigate the efficacy and safety of ablative stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of bilateral adrenal gland metastases (AGM).

MATERIAL AND METHODS: In 14 patients (12 males, 2 females) with AGM of 84 and Karnofsky performance score ≥70, we optimised single-volumetric arc therapy (S-VMAT) and multiple-volumetric arc therapy (M-VMAT) isocentric arc VMAT for SBRT treatments from October 2006 to January 2017. The maximum and mean organ doses in specific volumes of critical organs were examined. The differences between the monitor unit values were statistically analysed.

RESULTS: S-VMAT plans had a better dose conformity index (COI) than M-VMAT plans, with a relative improvement of 4% (p=0.02). Similarly, S-VMAT plans had a significantly higher homogeneity index (HI) than M-VMAT plans, with a relative improvement of 13.8% (p=0.001). S-VMAT plans resulted in better UI and GI compared with M-VMAT, with relative improvements of 8.7% and 6.9% respectively (p=0.02). Mean MU per fraction was 2755.21±388.72 in S-VMAT and 4848.79±491.06 in M-VMAT. The S-VMAT schedules reduced MU per fraction used by 76% (p=0.01).

CONCLUSIONS: S-VMAT has significantly protected OARs without compromising target coverage compared to the M-VMAT technique. Although the average time to prepare an S-VMAT plan is approximately four times that of an M-VMAT plan, this plan has demonstrated several inherent advantages, including a shorter treatment duration and fewer monitor units (MU). Consequently, it has reduced the quality of M-VMAT plans and caused an increase in the doses to organs at risk (OARs). Furthermore, as it has also caused an increase in the total number of MUs, the treatment duration has been extended and the number of MUs delivered to the patient has increased.

KEYWORDS: Bilateral, Adrenal Gland Metastases, SBRT, VMAT.

Geliş Tarihi / Received: 05.08.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 18.03.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Taha ERDOĞAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı
E-mail: taha.erdogan@afsu.edu.tr
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3559-8933,0000-0002-3265-2797
Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (04.02.2021/04).

INTRODUCTION

Adrenal gland metastases (AGM) are frequently encountered in patients with primary lung, liver, kidney, colorectal and lymphoma tumors (1). Although not very common, adrenal insufficiency in patients with bilateral adrenal metastases may lead to more severe outcomes by decreasing the quality of life (QOL) of the patient (2). Salvage chemotherapy and surgery with severe complications are commonly used in the treatment of AGM. In these cases, pathologic examination is required to administer chemotherapy regimens (3). In addition, in case of failure of the first chemotherapy regimen, an increase in toxicity with the second chemotherapy regimen is inevitable (4). Although surgical resection is another alternative, adrenal insufficiency and accompanying morbidities are possible (3). For all these reasons, radiotherapy is considered a new alternative treatment with high efficacy and low side effects (3). With the developing technology, ablative stereotactic body radiotherapy (SBRT) is the new treatment option for adrenal metastases where resection is difficult or impossible (5-7). In addition, since the ablative dose given with SBRT (BED10, $\alpha/\beta = 10$) is highly effective, local control and survival are significantly increased (5, 8, 9). In the meta-analysis results of Chen et al., 2-year local control (LC) rates of 47.8%, 70.1% and 85.6% and overall survival (OS) rates of 34.0%, 47.2% and 60.1% were emphasized for 60 Gy, 80 Gy and 100 Gy BED10 values (5). However, it increases the risk of toxicity to organs at risk (OAR) during targeted delivery of ablative dose (10,11); thus, good use of current radiotherapy technology is an important parameter for both local control and survival.

Stereotaxy is the determination of the 3D position of a given point in free space in a limited coordinate system determined within an external rigid frame. Contrary to conventional treatment schemes, it is a method applied for the ablation of relatively small volume lesions by giving a high radiation dose in 1-5 fractions. Radiobiological and radiophysical studies have shown that the SBRT condition can be achieved when the lesion size is a maximum of 4 cm (12). Currently, survival is improved with SBRT for metastatic lesions. SBRT is preferred in treatments with serious complication risk such as adrenalectomy because of its low complication risk (13-15). SBRT is frequently used in the treatment of lung cancer, liver cancer, pancreatic cancer and prostate cancer (16-19). Despite its increasing use, clinical data and treatment outcomes of AGM treatment with SBRT are among the rare studies. Due to the limited number of such studies in the literature, we conducted this study to evaluate the efficacy and safety of volumetric modulated arc therapy (VMAT) SBRT plans under AGM management.

MATERIALS AND METHODS

For this retrospective study, 14 randomly selected cases of bilateral AGM were included. A slice thickness of 2mm was used for CT scans in patients immobilized in the supine position with a vacuum mattress. Gross tumor volume (GTV) was determined by the volume of the lesion clearly visible on imaging examinations. All scans delineated the right and left kidney, liver, pancreas, stomach, doudenum, spinal cord, aorta, body and a planning target volume (PTVSingle (S-VMAT) and multiple (M-VMAT) isocenter arc VMAT SBRT 6MV beam energy treatment plans were created in Eclipse TPS version 13.6. The geometric center was used at the isocenter of the S-VMAT plans **(Figure 1)**.

Figure 1: Beam geometry the single-isocenter VMAT plan for a typical surrenal stereotactic body radiation therapy case

In the other planning technique, M-VMAT plans, a double isocenter was used **(Figure 2)**.

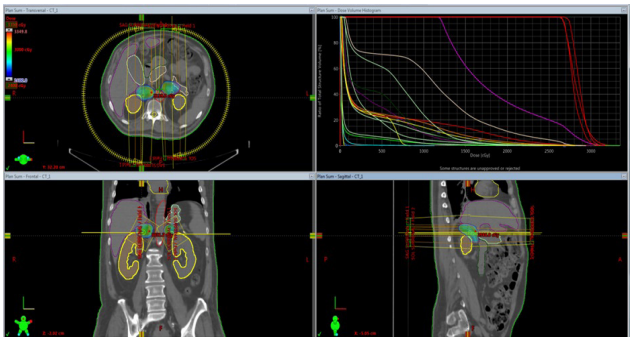


Figure 2: Beam geometry the dual-isocenter VMAT plan for a typical bilateral AGM stereotactic body radiation therapy case.

Here, it was replanned by placing it at the approximate geometric center of the total PTV. The prescription dose was determined as 24 Gy in 3 fractions. Analytic Anisotropic Algorithm (AAA) with a 2.5 mm dose grid matrix was used in all plans. In all plans, the prescription dose was created to receive ≥95% of the prescribed dose to a minimum of 100% of the PTV. At the maximum dose, the PTV was optimized to receive ≥110% of the dose. The Eclipse treatment planning system (TPS) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) was used for all SBRT plans. The dosimetric analysis of these S-VMAT and M-VMAT plans had been made using dose-volume histogram (DVH) analysis. For the PTV quality comparison, dosimetric indices like coverage index (COI) (20), homogeneity index (HI) (21), conformity index (CI) (22), uniformity index (UI) (23), and gradient index (GI) (24) were calculated as stated below. The COI was defined as:

$$COI = \frac{\mathrm{Dp}}{\mathrm{D95\%}}$$

Where DP is the prescription dose and D95% is the dose received by 95% of the PTV. The CI was calculated as:

$$CI = \frac{\mathrm{VPTV}}{\mathrm{PTVref}} \mathrm{x} \frac{\mathrm{Vref}}{\mathrm{PTVref}}$$

Where VPTV is the volume of PTV, VPTVref is the reference isodose (95%) volume within the PTV, and Vref is the volume of reference isodose (95%). The HI was calculated as:

$$HI = \frac{\mathrm{PTV\ max.}}{\mathrm{Dp}}$$

Where PTV max. is the maximum dose of the planning target volume and DP is the prescription dose. The UI was calculated as:

$$UI = \frac{\mathrm{D5\%}}{\mathrm{D95\%}}$$

Where D5%, D95% are the doses received by 5%, 95% of the PTV respectively. The GI was defined as:

$$GI = \frac{\mathrm{V50\%}}{\mathrm{VPTV}}$$

Where V50% is 50% isodose volume and VPTV is the volume of PTV. The ideal value for COI, CI, UI, and GI is 1 and, a plan with a value closer to 1 indicates a superior plan. In addition, total monitor units (MU) were noted to assess the delivery efficiency.

Ethical Committee

Approval for this study was obtained from Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Ethics Commit¬tee with decision 04.02.2021 2021/04 by the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

For statistical analysis, IBM SPSS (version 19; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used and Kruskal-Wallis H test was applied at a statistical significance level of $p<0.05$ to evaluate the differences between treatment parameters that did not show normal distribution. All statistical tests were two-sided, and all data presented are recorded as mean ± standard deviation.

RESULTS

In this study, we have compared single and multiplizocenter VMAT SBRT for the treatment of locally advanced surrenal cancer patients. All plans were clinically applicable, including target coverage and organs at risk. In both planning techniques, the prescription was applied for at least 95% PTV volume receiving 100% of the prescribed dose. The mean ± standard deviation (SD) of volumes of PTV129,5±113,7 cm3. PTV results for all plans are summarized in **Table 1**. The S-VMAT (PTV; max (2593.8±40.5) and mean (2457.8±46.7) and M-VMAT(PTV; max. (2968.3±214.5) and mean (2645.8±127.4) plans were statistically significant differences among all S-VMAT plansfor the PTV coverage (p = 0.02). There was no statistically significant difference between the PTV min. dose values of the S-VMAT (PTVmin. (2266.1±42.0)) and M-VMAT (PTVmin.(2331.4±127.5))plans.

Table 1: Comparison Results of Planning Target Volume Parameters

Planning Technique/ Critical Organs	S-VMAT (Mean±SD)	M-VMAT (Mean±SD)	p Value
PTV Volume (cm³)	129,5±113,7	129,5±113,7	-
PTV Max. (cGy)	2593,8±405	2968,3±214,5	0,02#
PTV Min. (cGy)	2266,1±42,0	2331,4±127,5	0,06
PTV Mean (cGy)	2457,8±46,7	2645,8±127,4	0,04#
D5	2488,18±37,98	2825,68±185,29	0,01#
D95	2414,23±32,38	2521,87±78,57	0,01#
V50	859,24±539,57	957,00±562,60	0,35

COI, Coverageindex; CI, Conformityindex; HI,Homogeneity index; UI, Uniformityindex; GI, Gradientindex; MU, Monitorunit; #, statistically significant result

Dosimetric Parameters Results for Planning Efficiency for all plans are summarized in **Table 2**.

Table 2: Dosimetric Parameters Results for Planning Efficiency

Planning Technique/ Critical Organs	S-VMAT (Mean±SD)	M-VMAT (Mean±SD)	p Value
COI	0,99±0,01	0,95±0,03	0,02#
HI	1,08±0,01	1,23±0,10	0,001#
UI	1,03±0,02	1,12±0,06	0,01#
GI	1,01±0,01	0,94±0,64	0,02#
MU	2755,21±388,72	4848,79±491,06	0,01#

COI, Coverageindex; CI, Conformityindex; HI,Homogeneity index; UI, Uniformityindex; GI, Gradientindex; MU, Monitorunit; #, statistically significant result

The S-VMAT plans resulted in a better dose COI compared with M-VMAT, with a relative improvement of 4%. This difference was significant (p=0.02). Similarly, the S-VMAT plans exhibited a significantly higher HI than the M-VMAT, with a relative improvement of 13,8%. (p=0.001). The S-VMAT plans resulted in a better UI and GI compared with M-VMAT, with a relative improvement of 8,7 and 6,9%, respectively (p=0.02). The mean values of MUs per fraction were 2755,21±388,72 in S-VMAT and 4848,79±491,06 in M-VMAT. The S-VMAT plans resulted in a 76% reduction in MUs per fraction consumed (p=0.01). When evaluated in terms of PTV quality score in the study, it was concluded that S-VMAT plans were better than M-VMAT plans.A summary of the OAR values of all plans is given in **Table 3**.

Table 3: Comparison Results of Organs at Risk Dosimetric Parameters

Planning Technique/ Critical Organs	S-VMAT (Mean±SD)	M-VMAT (Mean±SD)	p Value
Right KidneyMean	442,5±172,4	420,5±145,2	0,06
Right Kidney 130cc	98,2±81,9	77,3±72,9	0,09
LeftKidneyMean	372,0±162,5	381,5±151,2	0,02#
LeftKidney 130cc	39,2±72,9	55,9±25,7	0,02#
BilateralKidney	408,6±137,0	394,9±108,3	0,286
BilateralKidney 200cc	104,7±72,3	114,2±59,8	0,01#
LiverMean	618,6±553,3	618,6±553,3	0,359
Liver 700cc	353,9±183,6	353,9±183,6	0,245
PancreasMax.	2449,8±181,9	2582,2±444,2	0,297
Pancreas 5cc	1735,7±516,5	1947,7±599,2	0,04#
StomachMax.	2188,5±705,8	1958,7±600,2	0,01#
Stomach 10cc	1121,6±494,9	1157,0±370,5	0,01#
DuodenumMax	1801,9±1038,5	1881,3±903,4	0,647
Duodenum 5cc	1100,9±653,3	1078,8±670,9	0,463
Duodenum 10cc	820,6±585,3	759,3±572,9	0,133
SpinalCordMax.	1069,8±208,7	1060,4±312,4	0,925
Aorta Max.	2433,0±169,8	2675±270,3	0,013#
Body Max.	2615,1±111,1	2977,7±239,5	0,04#

COI, Coverageindex; CI, Conformityindex; HI,Homogeneity index; UI, Uniformityindex; GI, Gradientindex; MU, Monitorunit; #, statistically significant result

M-VMAT doses were lower than S-VMAT doses in right, left and bilateral kidney 130cc doses, but statistical significance was obtained in left and bilateral kidney 200cc doses. Similarly, the liver mean, stomach maximum, stomach 10cc, duodenum 5cc, duodenum 10cc and spinal cord maximum doses were significantly less in the M-VMAT plans. Both the S-VMAT and M-VMAT plans liver 700cc dose were the same. In contrast, left kidney mean and pancreas 5cc dose were significantly less in the S-VMAT plans. The maximum doses of aorta and body were significantly less in the S-VMAT plans.

DISCUSSION

Since treatment planning depends on differences in TPS, calculation algorithm, treatment equipment and most importantly the skill level of the planner, this study aimed to normalise the process of radiotherapy plans. S-VMAT and M-VMAT plans were created for each patient under the same constraint conditions. Each plan was designed by the same radiotherapy physicists and approved by the same radiotherapy oncologist.

In VMAT, there is no need to use different isocenters and arc(s) for each target when a single isocenter can provide the same coverage as the plan (25). As can be seen from the results of the study, M-VMAT plans are not better than S-VMAT plans in terms of plan quality and OAR. LINAC-based VMAT SRS treatment applications have become widespread due to the rapid and practical applicability of single-center SRS (26). For this reason, planning with the M-VMAT technique did not provide a significant difference in fast and practical treatments.

When Scorsetti et al. (27) evaluated the acute outcomes of treatment of abdominal primary or metastatic tumors with S-VMAT, they emphasized that local control and acute toxicity were promising. The main reason for this is the planning quality and success in OAR protection, which is also emphasised in our study. On average, nVMAT (non-coplanar) plans gave higher kidney doses than cVMAT (coplanar) plans in their study by Woods et al. (28). Similarly, it gave OAR doses in M-VMAT plans. The most important conclusion of the study is that S-VMAT is superior to M-VMAT in VMAT SBRT treatments to preserve OARs without compromising target coverage. Preparing the M-VMAT plan takes less time than preparing

the S-VMAT plan. Because it will take time to manage the plan by taking into account the OARs in S-VMAT optimization and evaluating them with insights and experience. But MU and treatment time will also be shorter than M-VMAT. In addition to all these, the reduced treatment time increases patient comfort and reduces interfractiton tumor movement. As a result, M-VMAT plans are summed, and cumulative doses are overlapped. This leads to overlapping of OAR doses and decreased plan quality.

REFERENCES

1. Brunt L, Mand Moley JF. Adrenal incidentaloma. World J Surg. 2001;25(7):905–13.

2. Desai A, Rai H, Haas J, et al. A RetrospectiveReview of CyberKnifeStereotactic Body Radiotherapyfor Adrenal Tumors (PrimaryandMetastatic): WinthropUniversityHospitalExperience. Front Oncol. 2015;5:185.

3. Zhao X, Zhu X, Zhuang H et al. Clinicalefcacy of Stereotactic Body RadiationTherapy (SBRT) for adrenal glandmetastases: A multicenterretrospectivestudyfromChina. Scientific Reports. 2020;10:7836.

4. Lenert JT, Barnett Jr CC, Kudelka AP et al. Evaluation andsurgicalresection of adrenal masses in patientswith a history of extra-adrenal malignancy. Surgery. 2001;130(6):1060–7.

5. Chen WC, Baal JD, Baal U, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;107:48–61.

6. Oshiro Y, Takeda Y, Hirano S, Ito H, Aruga T. Role of radiotherapy for local control of asymptomatic adrenal metastasis from lung cancer. Am J Clin Oncol. 2011;34:249–53.

7. Buergy D, Rabe L, Siebenlist K et al. Treatment of adrenal metastases with conventional or hypofractionated image-guided radiation therapy – patterns and outcomes. Anticancer Res. 2018;38(8):4789–96.

8. König L, Häfner MF, Katayama S, Koerber SA, Tonndorf-Martini E, Bernhardt D et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for adrenal metastases of oligometastatic or oligoprogressive tumor patients. Radiat Oncol. 2020;4(15):30.

9. Chance WW, Nguyen Q-N, Mehran R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity. Pract Radiat Oncol. 2017;7:195–203.

10. Palacios MA, Bohoudi O, Bruynzeel AME, et al. Role of daily plan adaptation in MR-guided stereotactic ablative radiation therapy for adrenal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102:426–33.

11. Lee J, Dean C, Patel R, et al. Multi-center evaluation of dose conformity in stereotactic body radiotherapy. Phys Imaging Radiat Oncol. 2019;11:41-6.

12. Luxton G, Zbigniew P, Jozsef G et al. Stereotactic radiosurgery: principleand comprasion of treatment methods. Neurosurgery. 1993;32(2):241-59.

13. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR et al. Adrenal masses: MR imaging features with pathologic correlation. RadioGraphics. 2004;24:73-86.

14. D'Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, et al. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art, GlandSurg. 2019:223–32.

15. Hoyer M, Roed H, Hansen AT et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectalmetastases. ActaOncol (Madr). 2006;45(7):823–30.

16. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastasestreatedwithstereotactic body radiotherapy: long-termfollow-up of prospectivestudy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2012;83(3): 878–86.

17. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF etal.Pulmonaryoligometastases:Metastasectomyorstereotacticablativeradiotherapy? Radiother Oncol. 2013; 107(3):409–13.

18. Corso CD, Park HS, Kim AW et al. Racialdisparities in theuse of SBRT fortreatingearly – stagelungcancer. LungCancer. 2015;89(2):133–8.

19. QiuH, Morovan MJ, Milano MT et al. SBRT forHepatocellularCarcinoma: 8 – YearExperiencefrom a RegionalTransplant Center. J GastrointestCancer. 2018;49(4):463–70.

20. Krishna GS, Srinivas V, Ayyangar KM, Reddy PY. Comparative study of old and new versions of treatment planning system using dose volume histogram indices of clinical plans .J Med Phys. 2016;41(3):192-207.

21. International Commission on Radiation Units and MeasurementsPrescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Therapy (Supplement to ICRU 50). ICRU Report 62 Journal of ICRU 1999.

22. Kataria T, Sharma K, Subramani V et al. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. J Med Phys. 2012;37(4):207.

23. Sheng K, Molloy JA, Larner JM et al. A dosimetric comparison of non-coplanar IMRT versus Helical Tomotherapy for nasal cavity and paranasal sinus cancer. Radiotherapy and Oncology. 2007;82(2):174-8.

24. Krishnan J, Shetty J, Rao S et al. Comparison of rapid arc and intensity-modulated radiotherapy plans using unified dosimetry index and the impact of conformity index on unified dosimetry index evaluation. J Med Phys. 2017;42(2):14.

25. Mazzola R, Fersino S, Aiello D et al. Linac-based stereotactic body radiation therapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer: risk-adapted dose prescription and image-guided delivery Strahlenther Onkol. 2018;194(9):835–42.

26. Jiang P, Krocenberger K, Vonthein R et al. Hypo-fractionated SBRT forlocalizedprostatecancer: a German-bi-center single treatment group feasibilitytrial. Radiat Oncol. 2017;12(1):138.

27. Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: Feasibility and clinical preliminary results. Acta Oncol. 2011;50:528–38.

28. Woods K, Nguyen D, Tran A, et al. Viability of Noncoplanar VMAT for liver SBRT compared with coplanar VMAT and beam orientation optimized 4π IMRT. Adv Radiat Oncol. 2016;1(1):67-75.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:332-340/ Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA EBEVEYN BESLEME TARZININ ÇOCUKLARIN YEME DAVRANIŞLARI, ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ VE BEDEN ALGILARI ÜZERİNE ETKİSİ

THE IMPACT OF PARENTAL FEEDING STYLES ON PRESCHOOL CHILDREN'S EATING BEHAVIORS, ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS, AND BODY PERCEPTIONS

Betül ORUÇOĞLU[1], Kübra AKTU KONAK[2], Özlem TEZEL[2], Zeynep UZDİL[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
[2]Samsun İl Milli Eğitim Müdürlüğü, İrem Yavuz Anaokulu
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Ebeveynler beslenme tarzları ile çocukların yeme davranışlarını etkileyebilmektir. Bu çalışma, okul öncesi çocuklarda ebeveyn besleme tarzının çocukların yeme davranışları, antropometrik ölçümleri ve beden algıları ile ilişkisini incelemek amacıyla yürütülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikteki bu araştırmanın örneklemini bir devlet anaokulunda öğrenim gören 3-6 yaş arası 175 çocuk ve ailesi oluşturmuştur. Ebeveynlerin besleme süreçlerindeki tutumlarının değerlendirilmesinde Ebeveyn Besleme Tarzı Anketi, çocukların yeme davranışlarının değerlendirilmesinde Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi, çocukların beden algılarının değerlendirilmesinde ise silüet testi örneği kullanılmıştır. Veriler SPSS Windows 21.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Ebeveynlerin duygusal ve yardımcı besleme tutumları arttıkça çocukların gıda heveslisi, duygusal aşırı yeme, içme tutkusu, tokluk heveslisi, yavaş yeme ve duygusal az yeme davranışı artmakta, gıdadan keyif alma davranışı ise azalmaktadır ($p<0.05$). Ebeveynlerin sıkı kontrollü besleme davranışları arttıkça çocuklarda yemek seçiciliği artmaktadır ($p<0.05$). Ebeveynlerin toleranslı besleme tutumları arttıkça çocuğun gıdadan keyif alma durumu artmakta, tokluk heveslisi yeme davranışı azalmaktadır ($p<0.05$). Çocukların bel çevresi, kalça çevresi ve üst orta kol çevresi ölçümleri arttıkça ebeveynlerin duygusal ve cesaretlendirici besleme tutumları azalmaktadır ($p<0.05$). Çocuklarının zayıf olduğunu düşünen ebeveynler duygusal ve cesaretlendirici besleme eğilimindedirler ($p<0.05$). Ancak çocukların olmak istedikleri beden algısı ile ebeveynlerin beslenme tarzı alt puanları arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

SONUÇ: Ebeveynlerin besleme davranışlarının okul öncesi çocukların yeme tutumu, antropometrik ölçümleri ve beden algıları ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Çocukların yeme tutumu, büyüme ve gelişmeleri ve beden algıları ile ilgili araştırmalar yapılırken ebeveynlerin beslenme konusundaki farkındalıklarının gözden geçirilecek şekilde tasarlanması faydalı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Beden algısı, Beden imajı, Beslenme Davranışı, Ebeveynler, Okul öncesi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Parents may influence young children's eating behaviors through the foods they offer and their feeding practices. This study aims to investigate the relationship between parental feeding styles and preschool children's eating behaviors, anthropometric measurements, and body perceptions.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive and cross-sectional study was conducted with a sample of 175 children aged 3-6 years and their families from a public kindergarten preschool who agreed to participate. To assess parental attitudes toward feeding practices, the Parental Feeding Style Questionnaire was used. Children's eating behaviors were evaluated using the Children's Eating Behavior Questionnaire, and their body perceptions were assessed using a silhouette test. Data were analyzed using SPSS Windows 21.0 statistical software.

RESULTS: As parental emotional and instrumental feeding attitudes increased, children exhibited higher levels of food craving, emotional overeating, drinking enthusiasm, satiety craving, slow eating, and emotional undereating behaviors, while enjoyment of food decreased ($p<0.05$). Increased parental tightly controlled feeding behaviors were associated with greater picky eating in children ($p<0.05$). Higher parental tolerant controlled feeding practices was linked to increased enjoyment of food and decreased satiety craving behaviors in children ($p<0.05$). As children's waist circumference, hip circumference, and upper middle arm circumference measurements increased, parental emotional and encouragement feeding attitudes decreased ($p<0.05$). Families who perceived their children as underweight tended to have emotional and encouraging feeding tendencies ($p<0.05$). However, no relationship was found between children's desired body perception and parental feeding style subscales ($p>0.05$).

CONCLUSIONS: It was observed that parental feeding behaviors are associated with preschool children's eating attitudes, anthropometric measurements, and body perceptions. When researching children's eating attitudes, growth and development, and body perceptions, it would be beneficial to design studies that review parental awareness of nutrition.

KEYWORDS: Size Perception, Body Image, Feeding Behavior, Parents, Preschool.

Geliş Tarihi / Received: 09.09.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 18.03.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi BETÜL ORUÇOĞLU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
E-mail: btl_b@windowslive.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1414-0584, 0009-0000-3691-2552, 0000-0001-6918-6104, 0000-0002-8152-5858
Etik Kurul / Ethical Committee: Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (23.11.2022/55).

GİRİŞ

Çocukluk dönemindeki sağlıklı beslenme, büyüme ve gelişmeyi desteklemenin yanı sıra, yaşam boyu sağlığı da belirleyen önemli bir faktördür. Çocuklar doğuştan açlık ve tokluk ipuçlarıyla beslenmelerini düzenleme yeteneğine sahiptir, ancak erken çocukluk döneminde dış faktörler bu beceriyi zayıflatabilir (1,2). Okul öncesi dönem, çocukların gelişiminin şekillendiği ve yetişkinlik alışkanlıklarının temellerinin atıldığı bir süreçtir; bu nedenle, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması için kritik öneme sahiptir (3).

Çocuklarda yeme davranışları bireysel (genetik, yaş, cinsiyet) ve çevresel (aile, akranlar veya sosyal ortam) faktörler tarafından şekillenmektedir (4). Ebeveynlerin, okul öncesi dönemdeki çocukların yeme davranışlarını etkileyen en güçlü sosyalleşme aracıları olduğu varsayılmaktadır (2). Ebeveynler; inançları, yeme tutumları, beslenme bilgileri ve besinlerin sağlık üzerindeki yararlarına ilişkin bakış açıları yoluyla çocuklarının besin ve yeme ile ilgili ilk deneyimlerini yapılandırmada anahtar rol oynamaktadır (4). Ayrıca sundukları yiyeceklerle ve rol modelleme yoluyla çocuklarının besin tüketimlerini ve besin seçimini etkileyebildikleri gibi, besleme eylemiyle ilgili ebeveynlik uygulamalarıyla da çocukların yeme davranışlarını ve tutumlarını şekillendirebilirler (5-7).

Beslenme uygulamaları, ebeveynlerin çocuklarının neyi, ne kadar ve ne zaman yiyeceğini kontrol etmek için kullandıkları spesifik davranış stratejileri olup çocuklara yemeleri için baskı yapmak, yiyecekleri ödül olarak kullanmak, belirli yiyeceklere veya yiyecek gruplarına erişimi kısıtlamak, yiyecekleri çocuklarını sakinleştirmek veya kontrol etmek için modellemek veya kullanmak gibi davranışları içermektedir (8). Ebeveynler hem çocuklarının yiyecek tercihlerinin gelişimini etkilemekte (9-11), hem de besleme uygulamaları aracılığıyla çocuklarının uzun vadedeki yeme davranışlarını belirlemektedir (5-8).

Literatürdeki çalışmalar, ebeveynlerin teşvik edici ve ödüllendirici besleme uygulamalarının, çocuklarda yemeğe yaklaşma davranışını artırdığını ve hatta doyma duyarlılığını azaltabileceğini, yemek için baskı yapmak gibi diğer besleme uygulamalarının ise çocuklarda besin alımını ve yiyeceklerden alınan zevki azaltabileceğini göstermektedir (1,9,12-14).

Genel olarak ebeveyn besleme uygulamalarının çocukların yeme davranışlarını ve vücut ağırlığı artışını belirlediği varsayılmaktadır (15-17). Ancak ebeveynlerin çocuklarının neyi, ne zaman ve ne kadar yiyeceğini kontrol etme şekli, çocuğun yeme davranışlarına ve kilosuna göre de şekillenebilmektedir (6,15–17). Konu ile ilgili çalışmalar; daha yüksek beden kütle indeksine (BKİ) sahip çocukların ebeveynlerinin daha kısıtlayıcı, daha düşük BKİ' ye sahip çocukların ebeveynlerinin ise yemek yeme konusunda daha sık baskı kullanma eğiliminde olduğunu göstermektedir (15,17,18). Çocuğun vücut ağırlığı, annenin çocuğun vücut ağırlığına ilişkin algıları ve endişelerini dolayısıyla annenin beslenme stratejilerini etkilemektedir (19,20).

Bu çalışma, okul öncesi çocuklarda ebeveyn besleme tarzının çocukların yeme davranışları, antropometrik ölçümleri ve beden algıları ile ilişkisini incelemek amacıyla yürütülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma tanımlayıcı ve kesitsel bir tasarıma sahip olup, örneklem büyüklüğünü belirlemek için GPower yazılımıyla güç analizi yapılmıştır. Daha önce gerçekleştirilen referans bir çalışmaya (21) dayanarak, birinci tip hata (α) 0.05, etki büyüklüğü (r) 0.43 ve güç (β) 0.90 olarak ayarlandığında, gerekli örneklem büyüklüğü 186 olarak hesaplanmıştır. Beslenme alışkanlıklarını etkileyebilecek kronik bir hastalığı, besin alerjisi veya geçmişte bir diyet müdahalesi ya da kısıtlaması olan çocuklar araştırma dışı bırakılmıştır. Bu çerçevede, Şubat - Mayıs 2023 tarihleri arasında Samsun il merkezinde bulunan bir devlet anaokulunda öğrenim gören ve çalışmaya katılmayı kabul eden 3-6 yaş aralığındaki 190 çocuğa ve ebeveynlerine ulaşılmıştır. Katılımcılara araştırma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Verilerin toplanması aşamasında çalışmadan ayrılmak istediğini beyan eden veya anket formunda demografik verilerinde %20'den fazla eksik olan 15 veri çalışma dışı bırakılarak toplamda 175 çocuğun ve ebeveynlerinin verisi analiz edilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanması sürecinde, katılımcıların sosyodemografik ve antropometrik özellikleri, hastalık ve besin takviyesi kullanma durumlarını ve çocukların beslenme özelliklerini içeren bir form kullanılmıştır. Ebeveynlerin besleme sürecindeki tutumlarını değerlendirmek amacıyla Ebeveyn Besleme Tarzı Anketi (22), çocukların yeme davranışlarını değerlendirmek için Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (23), ve çocukların beden algılarını değerlendirmek için ise silüet testi örneği (24,25) kullanılmıştır.

Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan çocukların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ve üst orta kol çevresi) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerilerine uygun şekilde alınmıştır (26). Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri DSÖ'nün AnthroPlus yazılımına girilerek, çocukların yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ için standart sapma (SS) değerleri hesaplanmıştır (27). BKİ'nin cinsiyet ve yaşa göre < -2 SS olması "zayıf", ≥-2 SS ile ≤+2 SS aralığında olması "normal/sağlıklı" ve >+2 SS olması "fazla kilolu/obez" olarak değerlendirilmiştir (26). Cinsiyet ve yaşa göre boy uzunluğu < -2 SS ise "kısa boy", ≥-2 SS - ≤+2 SS ise "normal boy", >+2 SS ise "uzun boy" olarak değerlendirilmiştir (26). Bel çevresi ölçümleri, Türk çocuklarının bel çevresi normlarına göre değerlendirilmiş ve ölçümün 90. persentilin üzerinde olması "santral obezite" olarak tanımlanmıştır (28).

Çocukların Beden Algılarının Değerlendirilmesi

Çocukların beden algılarını değerlendirmek için siluet testi örneği kullanılmıştır. Vücut figürleri sınıflandırmasında Damiano ve arkadaşları (24) tarafından, Tiggemann ve Pennington'un (25) çocuk figürü derecelendirme ölçeğinden uyarlanan beşli siluet figür örneği kullanılmıştır. Bu beşli siluet figüründe, kız ve erkek çocuklar için iki ayrı görsel set bulunmaktadır. Görseller "çok zayıf (1 puan)", "ortalamadan zayıf (2 puan)", "ortalama (3 puan)", "ortalamadan şişman (4 puan)" ve "çok şişman (5 puan)" olarak puanlandırılmaktadır. Birinci aşamada çocuklara farklı vücut siluetlerinin yer aldığı kâğıda basılı görseller gösterilerek, çocuktan bu siluetlerden kendi bedenine benzediğini düşündüğü görseli seçmesi istenmiş ve seçtiği siluet puanı not edilmiştir. İkinci aşamada ise aynı görseller gösterilerek çocuğa "Hangi görseldeki bedenin sana ait olmasını isterdin?" sorusu yöneltilerek çocuğun belirlediği siluetin puanı not edilmiştir. Ebeveynlerin çocuklarının bedenlerini algılama biçimleri de benzer görseller gösterilerek değerlendirilmiş; ebeveynlere "Hangi görsel çocuğunuzun vücuduna en çok hangisine benziyor?" ve "Çocuğunuzun vücudunun görsellerden hangisi gibi olmasını istersiniz?" soruları yöneltilmiştir. Son olarak, bu iki soruya verilen yanıtlar arasındaki fark (algılanan -olması istenen) ile beden memnuniyetsizliği puanları hesaplanmıştır. Bu hesaplamada "0" puanı beden memnuniyetini, "pozitif" puanlar daha zayıf olma isteğini, "negatif" puanlar ise daha iri olma isteğini göstermektedir (29).

Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi

Çocuklardaki yeme davranışını değerlendirmek için Wardle ve ark., (23) tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlik ve güvenirliği Yılmaz ve ark., (30) tarafından yapılmış olan Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi kullanılmıştır. Anket, çocukların beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak anne ve babalar tarafından yanıtlanmaktadır. Toplamda 35 maddeden oluşmakta ve 5'li Likert tiptedir (1: asla, 5: her zaman). Gıda heveslisi *[12, 14, 19, 20 ve 28. sorular]*; duygusal aşırı yeme [*2, 13, 15 ve 27. sorular]*; gıdadan keyif alma *[1, 3, 4, 5 ve 22. sorular]*; içme tutkusu *[6, 29 ve 31. sorular]*; tokluk heveslisi *[7, 17, 21, 24, 26, 30 ve 33. sorular]*; yavaş yeme *[8, 18, 34 ve 35. sorular]*; duygusal az yeme *[9, 11, 23 ve 25. sorular]*; yemek seçiciliği *[10, 16 ve 32. sorular]* olmak üzere sekiz alt boyuttan oluşmaktadır. Bu ankette, iki ana boyut ve sekiz alt boyut ile çocukların iştahları değerlendirilmektedir. Gıda heveslisi, duygusal aşırı yeme, besinden zevk alma ve içme tutkusu alt boyutları *"besine duyulan ilgiyi";* tokluk heveslisi, yavaş yeme, duygusal az yeme ve besin seçiciliği alt boyutları ise *"besinden kaçınma davranışını"* ifade etmektedir.

Ebeveyn Besleme Tarzı Anketi

Ebeveynlerin besleme süreçlerindeki tutumları, Wardle ve ark., (22) tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlik ve güvenirliği Özçetin ve ark., (31) tarafından yapılmış olan Ebeveyn Besleme Tarzı Anketi ile değerlendirilmiştir. Anket

27 maddeden oluşmakta ve 5'li Likert tiptedir (1: asla, 5: her zaman). Ölçeğin Wardle ve ark., (22) tarafından geliştirilen özgün halinde dört alt boyut var iken Türkçeye uyarlama çalışmasında beş alt boyutta değerlendirilmesinin uygun olduğu bildirilmiştir. Buna göre; DB: duygusal (emosyonel) besleme *[2, 13, 15, 21 ve 25. sorular]*; YB: yardımcı (enstrümental) besleme *[7, 9, 18 ve 22. sorular]*; CB: yemeye teşvik/cesaretlendirici besleme *[3, 4, 6, 10, 12, 19 ve 27. sorular]*; SK: sıkı kontrollü *[5, 17, 20 ve 26. sorular]* ve TK: toleranslı kontrollü besleme *[1, 11, 14, 16 ve 23. sorular]* alt ölçeğe ait maddelerdir (31).

Anketin duygusal (emosyonel) besleme alt boyutu; ebeveynlerin çocuklarının duygusal durumlarını düzenlemek için besinleri kullanmalarını, yardımcı (enstrümental) besleme alt boyutu; ebeveynlerin çocuklarının davranışlarına göre besini ödül olarak kullanmalarını veya ceza olarak besin vermemelerini, yemeye teşvik/cesaretlendirici besleme alt boyutu; ebeveynlerin sunulan besinleri yemesi durumunda çocuklarını övmelerini veya çocuklarını farklı yiyecekleri tatmaları konusunda teşvik etmelerini, sıkı kontrollü besleme alt boyutu; beveynlerin çocuklarının neyi ne zaman tüketeceğine tamamen kendilerinin karar vermesini, toleranslı-kontrollü besleme alt boyutu ise ebeveynlerin çocuklarının neyi ne zaman tüketeceklerine kendilerinin karar vermesine izin vermelerini ifade etmektedir (23,31).

Etik Kurul

Bu araştırma için Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23/11/2022 tarih ve 2022/505 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır. Araştırma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine, araştırma ve yayın ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS Windows 21.0 programı kullanılmıştır. Sürekli ve parametrik verilerin dağılımı ortalama (Ort) ve standart sapma (SS) ile, kategorik verilerin dağılımı ise sayı (S) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Sürekli veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya yaş ortalamaları 64.3±7.5 ay olan 87 kız (%49.7), 88 erkek (%50.3) toplam 175 okul öncesi eğitim alan çocuk ve ebeveynleri dâhil edilmiştir. Çocukların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı **Tablo 1'** de verilmiştir.

Tablo 1: Çocukların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Özellikler	
Cinsiyet	**N(%)**
Kız	87 (49.7)
Erkek	88(50.3)
Antropometrik ölçümler	**Ort±SS**
BÇ (cm)	54.0±6.4
KÇ (cm)	61.1±5.7
ÜOKÇ (cm)	17.2±2.0
BKİ (kg/m²)	16.2±2.3
Yaşa göre BKİ	**N(%)**
Zayıf	16(9.1)
Normal	112(64.0)
Obezite	47(26.9)
Santral obezite	**N(%)**
Var	36(20.6)
Yok	139(79.4)
Ebeveyn Besleme Tarzı	**Ort±SS**
Duygusal besleme	9.8±3.6
Yardımcı besleme	7.6±2.9
Cesaretlendirici besleme	29.9±4.6
Sıkı kontrollü	14.3±3.3
Toleranslı kontrollü besleme	17.5±2.9
Çocuklarda Yeme Davranışı	**Ort±SS**
Gıda heveslisi	8.8±3.4
Duygusal aşırı yeme	5.8±2.1
Gıdadan keyif alma	14.7±4.5
İçme tutkusu	7.8±3.2
Tokluk heveslisi	23.2±4.8
Yavaş yeme	10.8±3.7
Duygusal az yeme	11.2±3.9
Yemek seçiciliği	7.3±3.0

BÇ: bel çevresi, BKİ: beden kütle indeksi, KÇ: kalça çevresi, ÜOKÇ: üst orta kol çevresi

Ebeveyn besleme tarzının çocukların yeme davranışları ile ilişkisi **Tablo 2**'de verilmiştir.

Tablo 2: Ebeveyn besleme tarzının çocukların yeme davranışları ile ilişkisi

		ÇYDA1	ÇYDA2	ÇYDA3	ÇYDA4	ÇYDA5	ÇYDA6	ÇYDA7	ÇYDA8
Ebeveyn besleme tarzı									
DB	r	**0.176***	**0.284****	**-0.184***	**0.203****	**0.185***	**0.249****	**0.224****	-0.028
	p	0.020	0.000	0.015	0.007	0.014	0.001	0.003	0.717
YB	r	**0.191***	**0.316****	**-0.189***	**0.280****	**0.202****	0.147	**0.177***	-0.033
	p	0.011	0.000	0.012	0.000	0.007	0.053	0.019	0.665
CB	r	-0.048	-0.134	-0.061	0.036	**0.222****	0.104	0.136	0.065
	p	0.532	0.078	0.424	0.639	0.003	0.172	0.073	0.390
SK	r	0.07	-0.093	0.083	-0.086	0.015	0.085	0.054	**0.252****
	p	0.357	0.222	0.278	0.256	0.846	0.263	0.479	0.001
TK	r	0.033	-0.057	**0.175***	-0.043	**-0.170***	-0.145	-0.101	0.092
	p	0.669	0.456	0.021	0.572	0.025	0.056	0.183	0.225

DB: duygusal besleme, YB: yardımcı besleme, CB: cesaretlendirici besleme, SK: sıkı kontrollü, TK: toleranslı kontrollü besleme. ÇYDA: Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi, ÇYDA1- Gıda heveslisi, ÇYDA2- Duygusal aşırı yeme, ÇYDA3-Gıdadan keyif alma, ÇYDA4-İçme tutkusu, ÇYDA5-Tokluk heveslisi, ÇYDA6-Yavaş yeme, ÇYDA7-Duygusal az yeme, ÇYDA8-Yemek seçiciliği. *Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 yönlü). ** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 yönlü).

Ebeveynlerin duygusal besleme tutumu arttıkça çocukların gıda heveslisi (r=0.176, p=0.020), duygusal aşırı yeme (r=0.284, p=0.000), içme tutkusu (r=0.203, p=0.007), tokluk heveslisi (r=0.185, p=0.014), yavaş yeme (r=0.249, p=0.001) ve duygusal az yeme (r=0.224, p=0.003) davranışı artmakta, gıdadan keyif alma davranışı (r=-0.184, p=0.015) ise azalmaktadır. Ebeveynlerin yardımcı besleme tutumları ile çocuğun gıda heveslisi, duygusal aşırı yeme, içme tutkusu, tokluk heveslisi ve duygusal az yeme beslenme davranışı arasında pozitif zayıf yönlü (Sırası ile r=0.191, p=0.011; r=0.316, p=0.000; r=

0.280, p=0.000; r= 0.202, p=0.007 ve r= 0.177, p=0.019), gıdadan keyif alma davranışı ile ise negatif zayıf yönlü ilişki saptanmıştır (r=-0.189, p=0.012). Ebeveynleri cesaretlendirici besleme davranışı ile tokluk heveslisi çocuk yeme davranışı arasında pozitif yönlü zayıf ilişki vardır (r=0.222, p=0.003). Ebeveynlerin sıkı kontrollü besleme davranışı ile yemek seçiciliği çocuk yeme davranışı arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır (r=0.252, p=0.001). Ebeveynlerin toleranslı kontrollü besleme tarzı ile gıdadan keyif alan çocuk yeme davranışı arasında pozitif yönlü zayıf ilişki vardır (r=0.175, p=0.021). Ayrıca ebeveynlerin toleranslı kontrollü besleme davranışı ile çocukların tokluk heveslisi yeme davranışı arasında negatif yönlü zayıf ilişki vardır (r=-0.170, p=0.025). Ebeveyn besleme tarzının çocukların ve ebeveynlerinin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi **Tablo 3**' te verilmiştir.

Tablo 3: Ebeveyn besleme tarzının çocukların ve ebeveynlerinin antropometrik ölçümleri ile ilişkisi

Özellikler		DB	YB	CB	SK	TK
BÇ (cm)	r	**-0.169***	-0.056	**-0.200****	-0.084	0.148
	p	0.025	0.465	0.008	0.270	0.051
KÇ (cm)	r	**-0.193***	-0.127	-0.144	0.002	0.045
	p	0.011	0.094	0.058	0.975	0.555
ÜOKÇ (cm)	r	**-0.155***	-0.077	**-0.216****	-0.059	0.082
	p	0.040	0.308	0.004	0.438	0.279
BKİ (kg/m²)	r	-0.104	-0.130	**-0.238****	-0.094	0.145
	p	0.169	0.087	0.001	0.216	0.055
BKİ (Anne)	r	0.039	**0.165***	-0.020	**-0.180***	-0.038
(kg/m²)	p	0.605	0.029	0.790	0.017	0.619
BKİ (Baba)	r	0.079	**0.264****	-0.040	**-0.176***	-0.089
(kg/m²)	p	0.314	0.001	0.614	0.024	0.256

DB: duygusal besleme, YB: yardımcı besleme, CB: cesaretlendirici besleme, SK: sıkı kontrollü, TK: toleranslı kontrollü besleme. BÇ: bel çevresi, BKİ: beden kütle indeksi, KÇ: kalça çevresi, ÜOKÇ: üst orta kol çevresi, *Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 yönlü). ** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 yönlü).

Buna göre ebeveynlerin duygusal besleme tutumları ile çocukların bel çevresi, kalça çevresi ve üst orta kol çevresi ölçümleri arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon belirlenmiştir (Sırası ile r=-0.169, p=0.025, r=-0.193, p=0.011 ve r= -0.155, p=0.040). Ayrıca ebeveynlerin cesaretlendirici besleme tutumları ile çocukların bel çevresi, üst orta kol çevresi ölçümleri ile BKİ değerleri arasında zayıf negatif yönlü bir korelasyon belirlenmiştir (Sırası ile r=-0.200, p=0.008; r=-0.216, p=0.004 ve r=-0.238, p=0.001).

Hem annelerin hem de babaların BKİ değeri ile ebeveynlerin yardımcı besleme tutumu arasında arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon (r=0.165, p=0.029 ve r=0.264, p=0.001), sıkı kontrollü besleme arasında ise negatif yönlü zayıf korelasyon vardır (r=-0.180, p=0.017 ve r=-0.176, p=0.024). Ebeveyn besleme tarzının çocukların beden algıları ile ilişkisi **Tablo 4'** te verilmiştir.

Tablo 4: Ebeveyn besleme tarzının ebeveynlerin ve çocukların beden algıları ile ilişkisi

Çocukların Beden Algısı	Ortanca (Alt-üst)		EBTA DB	YB	CB	SK	TK
Ebeveyn algısı							
Mevcut durum	2.00(1-4)	**r**	**-0.152***	-0.013	**-0.198****	-0.077	0.085
		p	0.045	0.863	0.009	0.308	0.266
Olması istenen durum	2.00(1-4)	r	0.108	0.105	-0.025	0.043	-0.107
		p	0.154	0.167	0.743	0.574	0.158
Çocuk algısı							
Olması istenen durum	2.00(1-5)	r	-0.026	-0.059	-0.017	-0.118	-0.089
		p	0.728	0.437	0.826	0.120	0.244

DB: duygusal besleme, YB: yardımcı besleme, CB: cesaretlendirici besleme, SK: sıkı kontrollü, TK: toleranslı kontrollü besleme. EBTA: Ebeveyn Besleme Tarzı Anketi. *Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 yönlü). ** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 yönlü).

Ebeveynlerin çocuklarını algıladıkları beden yapısı ile ebeveynlerin duygusal ve cesaretlendirici besleme puanı arasında zayıf negatif korelasyon mevcuttur (Sırası ile r=-0.152, p=0.045 ve r=-0.198 ve p=0.009). Çocuklarının zayıf olduğunu düşünen ebeveynler duygusal ve cesaretlendirici besleme eğilimindedirler (p<0.05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ebeveynlerin beslenme tarzları ile çocukların yeme davranışları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ebeveynlerin besleme tarzları, çocuk yeme davranışı alt kategorilerinin çoğunluğuyla ilişkili bulunmuştur. Ebeveynlerin duygusal besleme ve yardımcı besleme tutumları arttıkça çocukların gıda heveslisi, duygusal aşırı yeme, içme tutkusu, tokluk heveslisi, yavaş yeme ve duygusal az yeme davranışı artmakta, gıdadan keyif alma davranışı ise azalmaktadır. Çalışmada ayrıca ebeveynlerin çocuklarının vücut ağırlığına ilişkin algılarının da ebeveyn beslenme uygulamalarını etkileyebileceği saptanmıştır. Çocuklarının zayıf olduğunu düşünen ebeveynler duygusal ve cesaretlendirici besleme davranışı sergileme eğilimindedirler.

Duygusal yeme, tokluktan bağımsız olarak ve genellikle olumsuz olan duygusal durumlara yanıt olarak aşırı yeme olarak tanımlanmaktadır (32). Stres ve olumsuz duyguların iştah üzerinde farklı etkileri olabilir; bazı bireylerde yeme isteği azalırken (duygusal az yeme) bazılarında artış (duygusal aşırı yeme) görülmektedir ve her iki davranışın da çocuklukta öğrenildiği ve paylaşılan çevrenin en güçlü etkiyi yarattığı bildirilmiştir (33). Ebeveynler, sundukları yiyecekler, öğün zamanı ve yapısı ile ilgili belirledikleri kurallar ve çocuklarıyla kurdukları etkileşimler yoluyla çocukların yeme davranışlarını etkileyen en güçlü çevresel aracılardır (2,34). Ebeveynler, çocuklarının olumsuz duygularını yiyeceklerle çözmeye çalışarak duygusal besleme tutumu sergiledik-

lerinde, çocuklarına da sıkıntı anında çözümün besin tüketmek olduğunu öğretebilmektedir çünkü duygusal beslenme erken öğrenmenin bir sonucudur. Üzgün olduğunda veya olumsuz duygularını ifade ettiğinde ebeveynleri tarafından beslenen çocuk, yemenin bir tür duygu düzenleme aracı olduğunu öğrenmektedir (35). Literatürdeki çalışmalar, ebeveynlerin duygusal beslemesi ile çocuğun duygusal yemesi arasında pozitif ilişkiler olduğunu bildirmektedir (2,36-38). Örneğin, 8 - 12 yaş aralığındaki aşırı kilolu çocuklarla yapılan bir çalışmada, duygusal besleme, duygusal yemeyle en güçlü şekilde ilişkilendirilen faktör olmuştur (37). Ayrıca Blissett ve ark. (36), olumsuz duygularını düzenlemek için ebeveynlerinin sıklıkla yiyecekleri kullandığı 3 - 5 yaş arası çocukların, deneysel olarak olumsuz ruh hali uyarıldığında daha fazla enerji tükettiklerini saptamıştır. Rodgers ve ark. (39), annenin duygusal besleme tutumunun, yeni yürümeye başlayan çocuklarda ve okul öncesi çocuklarda bir yıl boyunca duygusal yeme artışını öngördüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak ebeveynlerin duygusal besleme tutumları arttıkça çocukların duygusal aşırı yeme davranışının arttığı saptanmıştır. Ebeveynlerin duygusal besleme tutumlarının, çocuklarının açlık olmadan yeme davranışlarını arttırabileceği ve tokluğu düzenleme yeteneklerini zayıflatabileceği (40) göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada gıda heveslisi ve içme tutkusu çocuk yeme davranışlarının ebeveynlerin duygusal besleme tutumlarıyla pozitif yönlü ilişki göstermesi şaşırtıcı değildir.

Bu çalışmada ebeveyn duygusal besleme tutumu ile çocuk yeme davranışı anketinin besinden kaçınma davranışları olan tokluk heveslisi ve duygusal az yeme beslenme davranışlarının pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Çocuklarda duygusal beslenme davranışı olarak aşırı yemenin yanı sıra duygusal az yeme davranışı da gözlemlenebilmektedir (23). Stresin kortizol salınımını artırarak leptin üzerinden iştahı baskılayabileceği (41), küçük çocuklarda duygusal stresin bağırsak aktivitesini azaltıp iştah kaybına yol açabileceği (42), 2-6 yaş arası çocuklarda duygusal az yemenin aşırı yemeye göre daha yaygın bir tepki olduğu belirtilmiştir (23).

Yardımcı besleme davranışı, ebeveynlerin doğru olduğunu düşündükleri davranışlar için çocuklarını yiyecekle ödüllendirdikleri, yanlış olduğunu düşündükleri davranışlar için ise çocuklarının sevdikleri yiyecekleri kısıtlayarak cezalandırdıkları bir ebeveyn besleme uygulamasıdır. Bu çalışmada ebeveynlerin yardımcı besleme tutumları ile çocukların gıda heveslisi, duygusal aşırı yeme ve içme tutkusu beslenme davranışı arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Yardımcı beslenme uygulamalarında sunulan yiyeceklerin tipik olarak lezzetli ve enerji açısından yoğun olduğu (43) ve ebeveynlerin yardımcı besleme tutumlarının çocuklarda duygusal aşırı yeme ve aşırı yeme eğilimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (39).

Cesaretlendirici besleme, ebeveynin çocuğun bazı besinleri tüketmesi için teşvik etmesi, sıkı kontrollü besleme ise çocuğun ne yiyeceğine ebeveynin karar verdiği ve ebeveynin çocuğun beslenmesinde sıkı kontrol uyguladığı besleme uygulamasıdır (22). Bu çalışmada ebeveynlerin cesaretlendirici besleme davranışları arttıkça çocukların yemeden kaçınma davranışlarının (tokluk heveslisi çocuk yeme davranışı) arttığı saptanmıştır. Ebeveynler, çocuklarının sağlıklı beslenme alışkanlıklarını ve sağlıklı besin tüketimlerini teşvik etmek amacıyla çoğunlukla cesaretlendirici veya sınırlandırıcı davranışlar sergilemektedir. Çocuğun yemek yemesi konusundaki ısrar ve ebeveynlerin sağlıklı olduğunu düşündükleri besinleri tüketmeleri konusunda çocuklara sık sık müdahale etmesinin potansiyel olarak sağlıklı yiyeceklere karşı tiksinti yaratabileceği ve çocukların içsel tokluk ipuçlarına yanıtlarının bozulmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür (44). Kısıtlama durumunda ise çocukların sağlıksız besinleri yeme isteği artmakta, dolayısıyla beslenme kalitesi düşmekte, sağlıklı gıdayı alma isteği azalmakta ve çocukta tokluk algısı zarar görebilmektedir. Kesitsel çalışmalarda, kısıtlama gibi kontrol edici besleme uygulamalarının çoğunlukla aşırı yeme eğilimi (8), yemekten keyif alma (39,45,46) gibi gıdaya yaklaşma davranışlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada ise sıkı kontrollü beslenme davranışları arttıkça ise çocuklarda yemek seçiciliği davranışının arttığı saptanmıştır.

Çocuklarının vücut ağırlığına ilişkin algıları, ebeveynlerin beslenme uygulamalarını etkileyebilir (47,48). Ebeveynlerin beslenme uygulamalarının, çocukların kilo durumuna ilişkin çeşitli

ebeveyn algılarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ebeveynlerin çocuklarının kilo durumuyla ilgili endişeleri ve memnuniyetsizliklerinin kısıtlama ve yemek yeme baskısı içeren beslenme uygulamalarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (47,49). Çocuklarını fazla kilolu/obez olarak algılayan ebeveynlerin, çocuklarının yiyecek alımını izleme ve kısıtlama; çocuklarını yetersiz kilolu olarak algılayan ebeveynlerin ise çocuklarına daha fazla yemeleri için baskı yapma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (47,48,50).

Bu çalışmada da çocukların bel çevresi, kalça çevresi ve üst orta kol çevresi ölçümleri arttıkça ebeveynlerin yemeye teşvik edici besleme davranışları olan duygusal besleme ve cesaretlendirici besleme tutumlarının azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Benzer durum ebeveynlerin çocuklarının bedenlerini algılama şekli ile besleme tarzları arasında da gözlemlenmiştir. Çocuklarının zayıf olduğunu düşünen ebeveynler duygusal ve cesaretlendirici besleme eğilimindedirler. Ancak çocukların olmak istedikleri beden algısı ile ebeveynlerin beslenme tarzı alt puanları arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışma bazı kısıtlılıklar ve güçlü yönler içermektedir. Tek bir merkezde gerçekleştirilmesi bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır ve bu nedenle bu yaş grubundaki tüm çocuk ve ebeveynlerine genellenemez. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmanın kesitsel bir tasarıma sahip olması, uzun izlem ve takibe ilişkin sonuçlar içermemesidir. Yeme davranışı, beslenme tutumu ve beden algısının belirlenmesinde geçerliği belirlenmiş ölçeklerin kullanılması bu çalışmanın güçlü yönüdür. Beden algılarının çocukların doğrudan kendi görüşlerine dayalı olarak belirlenmesinde bu çalışmanın bir diğer güçlü yönüdür.

Bu çalışmada, literatürde yer alan ebeveyn besleme tarzının fazla kiloluluk ile ilişkisine ilave olarak kardiyovasküler risk faktörlerinden olan artmış bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri ile de ilişkilendirme yapılmıştır. Ebeveynlerin çocuklarına yönelik beden algıları ve antropometrik ölçümleri ile olan besleme tarzı davranışlarının birbiri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Buna göre ebeveynlerin besleme tarzı davranışları ile ebeveynlerin zayıf olmaya yönelik beden algıları ve düşük antropometrik ölçümleri ilişkili belirlenmiştir. Bu durum yöntemde kullanılan ölçek ve antropometrik ölçümlerin birbirini desteklediğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada ebeveynlerin besleme davranışları okul öncesi çocukların yeme tutumu, antropometrik ölçümleri ve beden algıları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarına göre; çocukların besin ve yeme ile ilgili ilk deneyimlerini yapılandırmada ebeveynlerin anahtar rol oynadığı ifade edilebilir. Çocukların yeme tutumu, büyüme ve gelişmeleri ve beden algıları ile ilgili araştırmalar yapılırken ebeveynlerin beslenme konusundaki farkındalıklarının gözden geçirilecek şekilde tasarlanması faydalı olacaktır.

*Bu çalışmanın ön verileri, 18-19 Aralık 2023 tarihleri arasında düzenlenen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi' nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Monnery-Patris S, Rigal N, Peteuil A, et al. Development of a new questionnaire to assess the links between children's self-regulation of eating and related parental feeding practices. Appetite. 2019;138:174-83.

2. Steinsbekk S, Belsky J, Wichstrøm L. Parental feeding and child eating: An investigation of reciprocal effects. Child Dev. 2016;87(5):1538-49.

3. Balaban S, Özdoğan Y, Uçar A. Annelerin çocuk besleme uygulamaları ve çocukların yemek yeme davranışları. Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2018;7(1):1-13.

4. Romanos-Nanclares A, Zazpe I, Santiago S, et al. Influence of parental healthy-eating attitudes and nutritional knowledge on nutritional adequacy and diet quality among preschoolers: The SENDO project. Nutrients. 2018;10(12):1875.

5. Ek A, Sorjonen K, Eli K, et al. Associations between parental concerns about preschoolers' weight and eating and parental feeding practices: Results from analyses of the Child Eating Behavior Questionnaire, the Child Feeding Questionnaire, and the Lifestyle Behavior Checklist. PLoS One. 2016;11(1):e0147257.

6. Jansen PW, de Barse LM, Jaddoe VW, et al. Bi-directional associations between child fussy eating and parents' pressure to eat: Who influences whom? Physiol Behav. 2017;176(1):101-6.

7. Powell F, Farrow C, Meyer C, Haycraft E. The stability and continuity of maternally reported and observed child eating behaviours and feeding practices across early childhood. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5):1017.

8. Ventura AK, Birch LL. Does parenting affect children's eating and weight status? Int J Behav Nutr Phys Act. 2008;17(5):15.

9. Leuba AL, Meyer AH, Kakebeeke TH, et al. The relationship of parenting style and eating behavior in preschool children. BMC Psychol. 2022;10(1):275.

10. Marlow CS, Forestell CA. The effect of parental food neophobia on children's fruit and vegetable consumption: A serial mediation model. Appetite. 2022;172:105942.

11. Skinner JD, Carruth BR, Wendy B, Ziegler PJ. Children's food preferences: a longitudinal analysis. J Am Diet Assoc. 2002;102(11):1638-47.

12. Grammer AC, Balantekin KN, Barch DM, et al. Parent-child influences on child eating self-regulation and weight in early childhood: A systematic review. Appetite. 2022;168(1):105733.

13. Hughes SO, Power TG, O'Connor TM, et al. Maternal feeding style and child weight status among Hispanic families with low-income levels: A longitudinal study of the direction of effects. Int J Behav Nutr Phys Act. 2021;18(1):30.

14. Shloim N, Edelson LR, Martin N, Hetherington MM. Parenting styles, feeding styles, feeding practices, and weight status in 4-12 year-old children: A systematic review of the literature. Front Psychol. 2015;14(6):1849.

15. Afonso L, Lopes C, Severo M, et al. Bidirectional association between parental child-feeding practices and body mass index at 4 and 7 y of age. Am J Clin Nutr. 2016;103(3):861-7.

16. Fildes A, van Jaarsveld CHM, Llewellyn C, et al. Parental control over feeding in infancy: Influence of infant weight, appetite and feeding method. Appetite. 2015;91:101-6.

17. Jansen PW, Tharner A, van der Ende J, et al. Feeding practices and child weight: Is the association bidirectional in preschool children? Am J Clin Nutr. 2014;100(5):1329-36.

18. Gregory JE, Paxton SJ, Brozovic AM. Maternal feeding practices, child eating behaviour and body mass index in preschool-aged children: A prospective analysis. Int J Behav Nutr Phys Act. 2010;28(7):55.

19. Gregory JE, Paxton SJ, Brozovic AM. Pressure to eat and restriction are associated with child eating behaviours and maternal concern about child weight, but not child body mass index, in 2- to 4-year-old children. Appetite. 2010;54(3):550-6.

20. May AL, Donohue M, Scanlon KS, et al. Child-feeding strategies are associated with maternal concern about children becoming overweight, but not children's weight status. J Am Diet Assoc. 2007;107(7):1167-75.

21. Çalışkan ZD, Koç ET. Okul öncesi çocuklarda ebeveyn besleme tarzı ve etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi. 2020;12(4):485-95.

22. Wardle J, Sanderson S, Guthrie CA, Rapoport L, Plomin R. Parental feeding style and the inter-generational transmission of obesity risk. Obes Res. 2002;10(6):453-62.

23. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. J Child Psychol Psychiatry. 2001;42(7):963-73.

24. Damiano SR, Gregg KJ, Spiel EC, McLean SA, et al. Relationships between body size attitudes and body image of 4-year-old boys and girls, and attitudes of their fathers and mothers. J Eat Disord. 2015;10(3):16.

25. Tiggemann M, Pennington B. The development of gender differences in body-size dissatisfaction. Aust Psychol. 1990;25(3):306-13.

26. World Health Organization. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. https://www.who.int/publications/i/item/924154693X, Erişim Tarihi: 24.07.2023.

27. World Health Organization. Growth reference 5-19 years - Application tools. https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools, Erişim Tarihi: 24.06.2023.

28. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, et al. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. Eur J Pediatr. 2013;172(1):59-69.

29. Lowes J, Tiggemann M. Body dissatisfaction, dieting awareness and the impact of parental influence in young children. Br J Health Psychol. 2003;8(2):135-47.

30. Yılmaz R, Esmeray H, Erkorkmaz Ü. Çocuklarda yeme davranışı anketinin Türkçe uyarlama çalışması. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2011;12(4):287-94.

31. Özçetin M, Yılmaz R, Erkorkmaz Ü, Esmeray H. Ebeveyn besleme tarzı anketi geçerlik ve güvenirlik çalışması. Türk Pediatri Arşivi. 2010;45(2):24-31.

32. Michels N, Sioen I, Braet C, et al. Stress, emotional eating behaviour and dietary patterns in children. Appetite. 2012;59(3):762-9.

33. Herle M, Fildes A, Llewellyn CH. Emotional eating is learned not inherited in children, regardless of obesity risk. Pediatr Obes. 2018;13(10):628-31.

34. Costa A, Oliveira A. Parental feeding practices and children's eating behaviours: An overview of their complex relationship. Healthcare (Basel). 2023;11(3):400.

35. Steinsbekk S, Barker ED, Llewellyn C, et al. Emotional feeding and emotional eating: Reciprocal processes and the influence of negative affectivity. Child Dev. 2018;89(4):1234-46.

36. Blissett J. Relationships between parenting style, feeding style and feeding practices and fruit and vegetable consumption in early childhood. Appetite. 2011;57(3):826-31.

37. Braden A, Rhee K, Peterson CB, et al. Associations between child emotional eating and general parenting style, feeding practices, and parent psychopathology. Appetite. 2014;80:35-40.

38. Stone RA, Blissett J, Haycraft E, Farrow C. Predicting preschool children's emotional eating: The role of parents' emotional eating, feeding practices and child temperament. Matern Child Nutr. 2022;18(3)e13341.

39. Rodgers RF, Paxton SJ, Massey R, et al. Maternal feeding practices predict weight gain and obesogenic eating behaviors in young children: A prospective study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2013;18(10):24.

40. Jalo E, Konttinen H, Vepsäläinen H, et al. Emotional eating, health behaviours, and obesity in children: A 12-country cross-sectional study. Nutrients. 2019;11(2):351.

41. Michels N, Sioen I, Ruige J, De Henauw S. Children's psychosocial stress and emotional eating: A role for leptin? Int J Eat Disord. 2017;50(5):471-80.

42. Van Strien T, Oosterveld P. The children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7- to 12-year-old children. Int J Eat Disord. 2008;41(1):72-81.

43. Raaijmakers LG, Gevers DW, Teuscher D, et al. Emotional and instrumental feeding practices of Dutch mothers regarding foods eaten between main meals. BMC Public Health. 2014;17(14):171.

44. Warkentin S, Mais LA, Ranganath K, Jansen E, Carnell S. Controlling and less controlling feeding practices are differentially associated with child food intake and appetitive behaviors assessed in a school environment. Pediatr Obes. 2020;15(10)e12714.

45. De-Jongh González O, Tugault-Lafleur CN, O'Connor TM, et al. Are fathers' and mothers' food parenting practices differentially associated with children's eating behaviors? Appetite. 2021;166:105434.

46. Jansen PW, Roza SJ, Jaddoe VW, et al. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2012;30(9):130.

47. Costa A, Hetherington MM, Oliveira A. Maternal perception, concern and dissatisfaction with child weight and their association with feeding practices in the Generation XXI birth cohort. Br J Nutr. 2022;127(7):1106-16.

48. Xiang C, Zhang Y, Yong C, et al. Association between parents' perceptions of preschool children's weight, feeding practices and children's dietary patterns: A cross-sectional study in China. Nutrients. 2021;13(11):3767.

49. Loth KA, Mohamed N, Trofholz A, et al. Associations between parental perception of- and concern about-child weight and use of specific food-related parenting practices. Appetite. 2021;160(1):105068.

50. Freitas FR, Moraes DEB, Warkentin S, et al. Maternal restrictive feeding practices for child weight control and associated characteristics. J Pediatr (Rio J). 2019;95(2):201-8.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:341-346/Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, ADİPONEKTİN VE CRP'NİN PREMENOPOZAL KADINLARDA MİGREN SIKLIĞI VE ŞİDDETİNE ETKİSİ

THE IMPACT OF BODY MASS INDEX, ADIPONECTIN AND C-REACTIVE PROTEIN ON FREQUENCY AND SEVERITY OF MIGRAINE ATTACKS IN PREMENOPAUSAL WOMEN

Elif SİMİN ISSI[1], Şule BİLEN[2], Sevilay SEZER

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği
[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Enflamasyon, migren için olası bir mekanizma olarak araştırılmaktadır. Obezite ve adipokinlerin enflamasyondaki rolü ve migrenle ilişkisi üzerine birçok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmada amacımız, premenopozal kadınlarda interiktal dönemde plazma adiponektin (ADP) düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve C-reaktif protein (CRP) ile migren ataklarının sıklığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 38 ayaktan tedavi gören premenopozal kadın ve yaş uyumlu 32 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalara Uluslararası Başağrısı Derneği kriterlerine göre migren tanısı konulmuştur. Hastaların baş ağrısız dönemdeki CRP, ADP düzeyleri, lökosit sayıları ve VKİ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: VKİ ve CRP düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla p=0.01, p=0.03). Her iki grupta da VKİ ve ADP düzeylerinin karşılaştırılmasında bir korelasyon saptanmamıştır (kontroller için p=0.053, hastalar için p=0.285). Migren atak sıklığının hastaların VKİ, CRP ve ADP düzeyleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p=0.669, p=0.989, p=0.201). VKİ ile ağrı şiddeti arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.017). CRP, ADP ve ağrı şiddeti arasında ise ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p=0.827, p=0.359).

SONUÇ: Bir enflamasyon belirteci olan CRP, VKİ'nin artışı ile ilişkili olarak artmaktadır. Yüksek VKİ, şiddetli migren ataklarını destekleyebilir. Sonuç olarak, kilo alımını önlemek ve kilo vermeyi önermek, şiddetli baş ağrısı ataklarını yönetmede terapötik bir yol olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Adiponektin, Vücut kitle indeksi, C-reaktif protein, Migren, Premenopozal periyot.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Inflammation has been investigated as a possible mechanism for underlying migraine. Many studies continue to be conducted on the role of obesity and adipokines in inflammation and their relationship with migraine. Our objective was to determine the relationship between plasma adiponectin (ADP) levels, body mass index (BMI), and C-reactive protein (CRP), with the frequency and severity of migraine attacks in premenopausal women during the interictal period.

MATERIAL AND METHODS: The study included 38 premenopausal women receiving outpatient treatment for migraine and 32 age-matched healthy controls. The patients were diagnosed with migraine according to the International Headache Society criteria. The patients' CRP, ADP levels, leukocyte counts during the headache-free period, and BMI were compared with those of the control group.

RESULTS: A positive and statistically significant correlation was observed in the comparison of BMI and CRP levels in both the patient and control groups (p=0.01, p=0.03, respectively). No correlation could be established in terms of the comparison of BMI and ADP levels in either group (p=0.053 for controls, p=0.285 for patients). No statistically significant association was found in the comparison of the frequency of migraine attacks with the BMI, CRP, and ADP levels of the patients (p=0.669, p=0.989, p=0.201, respectively). A positive and significant relationship was determined between BMI and pain severity (p=0.017). However, no relationship between CRP, ADP levels, and pain severity was found (p=0.827, p=0.359, respectively).

CONCLUSIONS: CRP, as an established marker of inflammation, increases in relation to a rise in BMI. High BMI may contribute to the development of severe migraine attacks. In conclusion, preventing weight gain and advising weight loss may be a therapeutic strategy for managing severe headache attacks.

KEYWORDS: Adiponectin, Body mass index, C-reactive protein, Migraine, Premenopausal period.

Geliş Tarihi / Received: 29.10.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 18.03.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Elif SİMİN ISSI
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
E-mail: elifsiminissi@hotmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1950-9141, 0000-0001-7818-6413, 0000-0002-0926-3793
Etik Kurul / Ethical Committee: Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (2008/637).

INTRODUCTION

Migraine, which is common in society, is a complex disease characterized by recurrent and disabling headache attacks. Research by Peterlin et al. suggests that migraine is a neurovascular disease (1). Although it is not clear whether the initial neurological event that causes a migraine attack is due to brainstem activation or cortical spreading depression, it is known that migraine pain occurs due to meningeal vasodilation and neurogenic inflammation. Vasodilation develops as a result of the secretion of inflammatory neuropeptides from activated trigeminal system nerve terminals, followed by plasma extravasation and mast cell degranulation, which lead to neurogenic inflammation. Calcitonin gene-related peptide, substance P, interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)-α have all been reported as neuropeptides involved in the pathway leading to neurogenic inflammation in migraine attacks (1,2).

Adipose tissue is suggested to be involved in immunity and insulin sensitivity, in addition to inflammation (1,2). It is also known that adipose tissue produces chemokines and cytokines, as well as adipocytokines such as leptin, resistin, and adiponectin (ADP). ADP is an adipocytokine involved in energy homeostasis. In addition to preventing insulin resistance and having protective effects against the development of atherosclerosis, it also has anti-inflammatory effects. In migraine, insulin sensitivity is reported as impaired. Insulin resistance is associated with obesity, a condition suggested to be a predominant risk factor for the transformation of episodic migraine into a chronic form. For this reason, ADP may be considered as having a preventive role in the pathological progression of migraine (1).

ADP is the most abundant adipocytokine in circulation. Structurally, it belongs to the complement 1q family and is also a structural homolog of the TNF-α family. Primarily, it is secreted from adipocytes (1,3). Plasma ADP levels are inversely correlated with BMI and vary from 3.0 to 30 microg/ml (3,4). ADP concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) have been reported to be 1–4% of serum concentrations (5). It is unclear whether ADP acts as an anti-inflammatory hormone or only modulates innate immunity. However, ADP is known to act as a modulator of many cytokines (6). In mouse studies, it has been reported that ADP reduces IL-6 secretion and down-regulates the production and activity of TNF-α through its effect on brain endothelial cells. IL-6 and TNF-α are both pro-inflammatory cytokines known to play a role in the pathogenesis of insulin resistance, obesity, coronary artery disease, and possibly migraine (1). Abnormal C-reactive protein (CRP) levels have been reported in migraine patients (7). Oxidative stress, leukocyte activation, and inflammatory vasodilation are thought to be the mechanisms associated with increased CRP levels in migraine (8). It has been suggested that high BMI is associated with migraine. In population-based studies, BMI has been found to be associated with the transformation of migraine from an episodic to a chronic form (9).

Given that migraine is a common and debilitating disease, in this study we aimed to investigate whether body mass index, adiponectin, and C-reactive protein (CRP) have an impact on the frequency and severity of migraine attacks in premenopausal women. By doing so, we aimed to explore potential therapeutic approaches to alleviate or reduce the frequency of attacks.

MATERIAL AND METHODS

We included in our study 38 premenopausal outpatient women attending the hospital outpatient clinic, along with 32 age- and gender-matched healthy controls. Patients were diagnosed with migraine according to the International Headache Society (IHS) criteria (10). The control group was screened for vascular-type headache, and individuals who had not experienced this type of headache throughout their lives and matched by age and gender were selected as controls. Male patients, menopausal female patients, and those with a history of atherosclerotic coronary artery disease, hypertension, or diabetes mellitus were excluded from the study. CRP, ADP levels, leukocyte count during the headache-free period, and BMI were compared between the patient and the control group.

Patients were asked about headache type, duration, frequency, severity, the average number of headache attacks per month, as well

as the occurrence of nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia, and the existence of a family history of migraine. BMI was calculated in both groups using the formula: BMI = weight (kg) / height (m^2) and categorized based on the World Health Organization categories: <18.5 (underweight), 18.5 to 24.9 (normal weight), 25 to 29.9 (overweight), and ≥30 kg/m^2 (obese). The Wong-Baker Face Scale (11) was used to assess pain intensity. The pain intensity was categorized as follows: a score of 0 indicated no pain, 1 indicated mild pain, 2 indicated more than mild pain, 3 indicated moderate pain, 4 indicated severe pain, and 5 indicated the worst pain **(Figure 1)**.

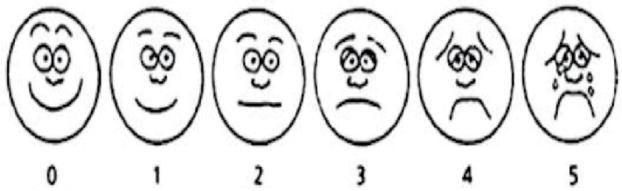


Figure 1: Wong-Baker Face Scale

Venous blood samples taken to detect CRP levels and leukocyte count were analyzed on the same day, while those for ADP levels in both groups were preserved frozen at -80 °C until the day of analysis. After being kept at room temperature for 20 minutes, the samples were centrifuged for 10 minutes at 1500 rpm to separate the serum. The ELISA method was used to analyze ADP levels. Evaluations of symptoms and blood samples were performed during the interictal (headache-free) period.

Ethical Committee

Ethics committee approval for the study was obtained from Ankara Numune Education and Research Hospital (Approval No: 637/2008).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed using the SPSS software package. Descriptive statistics for continuous variables were presented as mean ± standard deviation or median (min-max), while the frequencies of nominal variables were expressed as percentages. The normality of the variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney U test and paired-samples t-test were used to determine whether there was a significant difference between groups for variables obtained by measurement. Pearson's correlation test was applied for variables following a normal distribution, and Spearman's correlation test was used for variables not following a normal distribution. Statistical significance was set at $p<0.05$.

RESULTS

The median age of the patients was 34 years (range 16-41 years), and that of the controls was 31.5 years (range 21-50 years). No statistical significance was found between the two groups regarding median age (p=0.364).

The median BMI of the patients was 24.3 kg/m^2 (range 18-39.9 kg/m^2), and for the controls, it was 22.4 kg/m^2 (range 16.2-31.8 kg/m^2). This difference was not statistically significant (p=0.113). A positive family history of migraine was reported by 13 patients (34.2%) and 1 control subject (3.1%), which was statistically significant (p=0.001) **(Table 1)**. In both groups, all relatives with a positive family history were first-degree relatives.

Table1: Comparement of demographic characteristics and laboratory findings of the patients and controls

	Patients	Controls	p
Median age	34 (range 16-41 yrs)	31.5 (range 21-50 yrs)	0.364
Median BMI	24.3 kg/m (18-39.9)	22.4 kg/m (16.2-31.8)	0.113
Positive family history of migraine	n=13 (34.2%)	n=1 (3.1%)	0.001*
ADP levels	8.60 µg/ml (4.06-14.39)	9.03 µg/ml (4.55-14.04)	0.684
CRP levels	3.19 mg/dl (3.19-18.2)	3.19 mg/dl (3.02-8.00)	0.423
Median leucocyte count	6700 /µL (3500-12800)	6950 /µL (3500-14300)	0.701
Smoking	n=12 (31.6%)	n=13 (40.6%)	0.431
Alcohol	n=1 (2.6%)	n=2 (6.3%)	0.581

* ; shows statistical significance: Migraineurs have statistically significant family history of migraine

According to the IHS criteria (10), 2 patients (5.3%) were classified as having migraine with aura, and 36 (94.7%) were classified as having migraine without aura **(Table 2)**.

Table 2: The characteristics and ratio of migraine headache in patients

	N	%
Migraine with aura	2	5.3
Migraine without aura	36	94.7
Occurrence of photophobia during attack	34	89.5
Occurrence of phonophobia during attack	34	89.5

The median number of pain attacks per month was 3 (range 1-8 per month). In the patient group, the median CRP level was 3.19 mg/dl (range 3.19-18.2 mg/dl), and in the control group, it was also 3.19 mg/dl (range 3.02-8.00 mg/dl). No statistical significance was found between the two groups regarding median CRP levels (p=0.423).

Similarly, no significance was found in terms of median adiponectin levels (p=0.684), with a median ADP level of 8.60 µg/ml (range 4.06-14.39 µg/ml) for patients and 9.03 µg/ml (range

4.55-14.04 µg/ml) for controls. When the groups were compared regarding leukocyte count, no significant difference was found (p=0.701). The median leukocyte count was 6700/µL (range 3500-12800/µL) for patients and 6950/µL (range 3500-14300/µL) for controls. No correlation could be established in either group between BMI and ADP levels (p=0.053 for controls, p=0.285 for patients) (Table 1). The intensity of pain during attacks was described as moderate by 11 patients (28.9%), severe by 19 patients (50%), and the worst by 8 patients (21.1%), according to the Wong-Baker Face Scale (11). A positive and statistically significant correlation was observed between BMI and CRP levels in both the control and patient groups (p=0.01, p=0.03, respectively). In this study, no statistical association was found between the frequency of migraine attacks and BMI, CRP, or ADP levels in the patients (p=0.669, p=0.989, p=0.201, respectively) **(Table 3)**.

Table 3: Correlation analyses between attack frequency, BMI, CRP and ADP of the patients

N=38	Attack frequency	BMI	CRP	ADP
Attack frequency		r= 0.72 p=0.669	r= -0.002 p=0.989	r= -0.212 p=0.201
BMI	r= 0.72 p=0.669		r= 0.353 p=0.030*	r= 0.178 p= 0.285
CRP	r= -0.002 p=0.989	r= 0.353 p=0.030*		r= - 0.053 p= 0.754
ADP	r= -0.212 p=0.201	r= -0.178 p=0.285	r= -0.053 p=0.754	

*There is a positive statistical correlation between BMI and CRP.

On the other hand, a positive and significant relationship was found between BMI and pain severity (p=0.017) **(Table 4 and Figure 2)**. No relationship was found between CRP, ADP, and pain severity (p=0.827, p=0.359, respectively).

Table 4: Correlation analyses between pain severity and BMI, CRP and ADP

N=38	Pain Severity
BMI	r= 0.384 p=0.017*
CRP	r= 0.037 p= 0.827
ADP	r= -0.153 p= 0.359

*There is a positive statistical correlation between BMI and pain severity

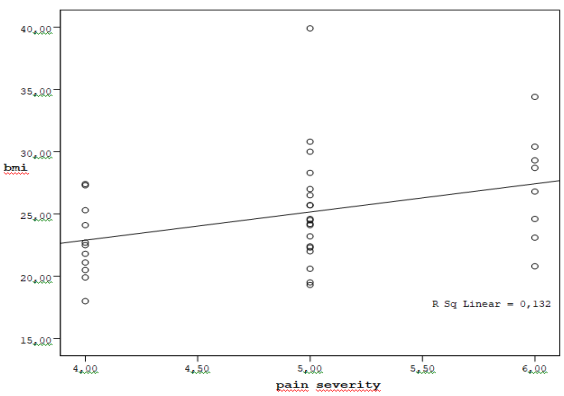


Figure 2: Positive correlation between BMI and pain severity

DISCUSSION

The previous and current data have shown that adipose tissue is not only a depot for fat storage but also plays an active role in multiple physiological processes and pathological events related to inflammation and immunity. Adipose tissue is known for secreting a variety of growth factors, complement factors, cytokines, and adipocytokines, including ADP. ADP is an adipocytokine, primarily secreted from adipocytes in adipose tissue. It has both anti-inflammatory and pro-inflammatory properties. The HMW-ADP form of adiponectin, which is detected in the circulation in three forms (high, medium, and low molecular weight), has been shown to have pro-inflammatory properties, and the LMW-ADP form has anti-inflammatory properties (2,12). It is known that plasma levels of ADP are inversely correlated with BMI. At normal levels, ADP has anti-inflammatory activities, such as inhibition of IL-6 and IL-8 formation induced by TNF-α, as well as the ability to induce IL-10 and IL-1, which are also anti-inflammatory cytokines. ADP levels are also inversely correlated with C-reactive protein, TNF-α, and IL-6 levels (9,12).

One study, although the sample size was small, mentions three clear relationships between migraine and adipose tissue. The first is that in headache-free periods, serum total ADP levels were found to be increased in women suffering from chronic daily headaches compared to episodic migraineurs and control subjects. This finding has been considered to support the likely pro-inflammatory role of ADP in the neurogenic inflammatory pathway in migraine chronification. Secondly, the levels of medium and high adiponectin, which are forms of adiponectin, increase, and finally, the area in the body where fat tissue increases is associated with migraine (2). Plasma ADP levels have been found significantly lower in obese subjects than in non-obese ones (13). While the ADP molecule at normal levels has an anti-inflammatory effect, it begins to show pro-inflammatory properties at low levels. According to new hypotheses, obesity leads to a decrease in ADP production and chronic inflammation, which, in turn, causes the inflammatory state to persist in migraine (14).

Irregularities in adipokine levels have been associated with many diseases, such as obesity,

cardiovascular disease, and Type 2 diabetes (15). Population-based studies have shown that obesity plays a major role as a risk factor in the progression of migraine and the transformation from episodic headache to chronic daily headache. Obesity can increase the frequency of headache attacks to ≥15 days per month (8). One study has shown that there is no relationship between migraine and BMI when BMI is <29.71 kg/m^2, but when it is above this value, the risk of migraine increases, regardless of age and gender. In addition, while this positive relationship was more significant when there was concurrent diabetes, the relationship was detected at lower levels in the group without diabetes (16). In our study, although a significant positive relationship was observed between migraine severity and high BMI, no association was detected between attack frequency and BMI. Yu et al. (17) found in the Chinese population that morbid, but not lesser, levels of obesity are related to increased migraine prevalence. However, they did not find any correlations between obesity and the severity, frequency, or disability related to migraine attacks. In a study conducted in Iran, similar to ours, it was observed that headache severity increased with increasing BMI, as did frequency and duration, causing higher disability scores (18).

Bigal et al. (19) did not find a notable difference with respect to the mean decrease in headache frequency following preventive treatment in distinct weight groups. However, the reduction in the number of severe headache attacks was higher in the obese group compared with the normal weight group, suggesting that obese migraineurs may respond better to preventive medication than patients of normal weight. Peterlin et al. (20) reported that migraine and obesity are associated in reproductive ages, but they also reported that it was not correlated with obesity in post-reproductive ages. On the other hand, it is thought that some preventive medications may modulate adiponectin levels more significantly in overweight patients, causing higher continuous levels. Topiramate, which is used in epilepsy and migraine prophylactic treatment, is one such preventive drug and causes weight reduction as an adverse effect (1). In a study by Schütt et al. (21), it was reported that topiramate increased adiponectin concentrations and reduced body mass index in patients with migraine after 20 weeks of treatment.

In our study, we found a negative correlation between BMI and ADP levels; however, this correlation was not statistically significant. This insignificance is thought to be related to the small sample size, unlike some other studies conducted on chronic migraine patients with high total ADP levels, and the inclusion of only the interictal period of episodic headache migraineurs in the study.

In migraineurs, who are possibly exposed to repeated vascular inflammation, C-reactive protein has been reported as abnormal (8). In the study by Welch et al., it was reported that 43% of all migraine patients have elevated hs-CRP. This elevation was found to be more prominent in migraineurs without aura, and in those with atypical, severe, or complex features presenting as aura (22). Vanmolkot and de Hoon (23) showed CRP elevation in patients with migraine without aura. In our study, in accordance with the Reykjavik study (8), no statistical significance was found between migraineurs and non-migraineurs in respect to CRP levels. However, if we had performed the study during migraine attacks, when neuroinflammation is evident, we might have found differences between the groups.

Several studies have researched the relationship between ADP levels and pro-inflammatory markers in different populations. Plasma CRP levels were found to be inversely correlated with plasma ADP levels in men. In another study, ADP levels in plasma and adipose tissue were shown to be inversely correlated with CRP levels in healthy overweight women. CRP levels were reported to be positively related to BMI, suggesting that CRP is a useful biomarker for obesity-related chronic inflammatory conditions (13). In line with this, we also found a positive and statistically significant correlation between BMI and plasma CRP levels in our study. Finding a positive association between the severity of migraine attacks and BMI also led us to consider the presence of an inflammatory relationship, with CRP as one of the potential

mediators between obesity and migraine. No association could be established between ADP and CRP levels in migraineurs and controls.

Further and larger studies are needed to understand the impact of ADP levels in migraine, so its role in migraine pathophysiology can be clarified. In conclusion, our study suggests that a reduction in body weight may lead to at least a reduction in the severity of migraine attacks and the daily life functional disability related to severe headache attacks. Individual therapeutic approaches related to body mass index may be an effective treatment method, at least to reduce the severity of migraine attacks.

REFERENCES

1. Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakaze M, Sheftell FD, Rapoport AM. Migraine and adiponectin: is there a connection? Cephalalgia. 2007;27(5):435-46.

2. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. Neurology. 2008;70(20):1905-11.

3. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol. 2003;14(6):561-6.

4. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun. 1999;257(1):79-83.

5. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med. 2004;10(5):524-9.

6. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):911-20.

7. Gudmundsson LS, Aspelund T, Scher AI, et al. C-reactive protein in migraine sufferers similar to that of non-migraineurs: the Reykjavik Study. Cephalalgia. 2009;29(12):1301-10.

8. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. Atherosclerosis. 2009;205(1):15-22.

9. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. Neurology. 2007;68(21):1851-61.

10. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. Lancet Neurol. 2018;17(5):396-7.

11. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatr Nurs. 1988;14(1):9-17.

12. Joshi SS, Nemichandra SC, Harsha S, et al. Assessment of Alteration of Serum Adiponectin Levels in Migraineurs: An Interventional Case Control Study. Ann Neurosci. 2020;27(3-4):148-52.

13. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. Clin Chim Acta. 2007;380(1-2):24-30.

14. Eidlitz Markus T, Toldo I. Obesity and Migraine in Childhood. Curr Pain Headache Rep. 2018;22(6):42.

15. Abbasi M, Noori-Zadeh A, Seidkhani-Nahal A, et al. Leptin, adiponectin, and resistin blood adipokine levels in migraineurs: Systematic reviews and meta-analyses. Cephalalgia. 2019;39(8):1010-21.

16. Tian S, Cheng Z, Zheng H, et al. Interaction between diabetes and body mass index on severe headache or migraine in adults: a cross-sectional study. BMC Geriatr. 2024;24(1):76.

17. Yu S, Liu R, Yang X, et al. Body mass index and migraine: a survey of the Chinese adult population. J Headache Pain. 2012;13(7):531-6.

18. Togha M, Haghdoost F, Khorsha F, et al. Body Mass Index and its Association with Migraine Characteristics in Female Patients. Arch Iran Med. 2019;22(10):554-9.

19. Bigal ME, Gironda M, Tepper SJ, et al. Headache prevention outcome and body mass index. Cephalalgia. 2006;26(4):445-50.

20. Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. Headache. 2010;50(1):52-62.

21. Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, et al. Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine an observational study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010;118(7):449-52.

22. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, et al. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. Headache. 2006;46(2):197-9.

23. Vanmolkot FH, de Hoon JN. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. Cephalalgia. 2007;27(7):843-6.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:347-354/Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

İNTERM FİZYOTERAPİ ÖĞRENCİLERİNİN ANATOMİ BİLGİ SEVİYESİNİN OMUZ PROBLEMLİ HASTALARIN TEDAVİSİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

THE EFFECT OF ANATOMY KNOWLEDGE LEVEL OF INTERN PHYSIOTHERAPY STUDENTS ON THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SHOULDER PROBLEMS

Muhammed Furkan ARPACI[1], Cumali ERDEM[2], İpek BALIKÇI ÇİÇEK[3], Rabia AYDOĞAN BAYKARA[2], Beyza ÖZDEMİR[2], Gökhan AYGÜL[2], Mine ARGALI DENİZ[4], Davut ÖZBAĞ[5]

[1]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı
[2]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı
[3]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyostatik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı
[4]Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü
[5]Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmanın amacı, fizyoterapi stajyer öğrencilerinin omuz kısıtlılığı hastalarının tedavisindeki başarısını ve bu yeterliliğin üst ekstremite anatomisi bilgisi ile ilişkisini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Üst ekstremite anatomi sınavına 48 stajyer öğrenci alındı. 1. Grupta 45 puanın altında puan alan 20 öğrenci, 2. Grupta ise 45 puanın üzerinde puan alan 28 öğrenci yer aldı. 48 hastaya 4 hafta boyunca, haftalık 5 seans, standart parmak merdiveni ve sopa egzersizleri uygulandı. Hastalara ayrıca kontrol ölçümlerine kadar ev egzersizleri öğretildi. VAS (dinlenme, aktivite, uyku), omuz hareket açıklığı (EHA), SF-36 (sağlık anketi anketi), kol, omuz ve el sakatlığı anketi (DASH) ve hasta memnuniyet anketi (PSQ-18) tedavi öncesi, tedavi sonrası (PostT) ve tedaviden 4 hafta sonra (C) gerçekleştirildi.

BULGULAR: Grup 2'deki hastalarda kısa periyotta (PostT) VAS, ROM ve DASH'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme belirlendi. Uzun dönemde (C) her iki gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu ve gruplar arası bir üstünlük olmadığı belirlendi. Grup 2'deki hastalarda kısa periyotta (PostT) ve uzun periyotta (C), SF-36 değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken, Grup 1'de bu artış yoktur. PSQ-18'de her iki gruptaki hastalarda istatistiksel anlamlı fark gözlenirken, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.

SONUÇ: Fizyoterapi stajyer öğrencilerinin üst ekstremite anatomisine ilişkin yeterli bilgi sahibi olmaları kısa periyotta etkili olmaktadır. Hastaların uzun periyotta ev egzersizlerine düzenli olarak devam etmesi, anatomi bilgisi eksikliğinden kaynaklanan tedavi kalitesinin düşüklüğünü azaltmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Anatomi, Fizyoterapistler, Omuz ağrısı, SF-36, PSQ-18.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The study aims to determine the success of physiotherapy intern students in treating patients with shoulder disabilities and to investigate the relationship between this competence and their knowledge of upper extremity anatomy.

MATERIAL AND METHODS: 48 intern students were taken to the upper extremity anatomy exam. 20 students scored below 45 points formed Group 1, 28 students scored above 45 points formed Group 2. Standard finger ladder and wand exercises were applied to 48 patients 5 weekly sessions for 4 weeks. Patients were also taught home exercises to continue until the follow-up sessions. VAS (rest, activity, sleep), shoulder range of motion (ROM), SF-36 (health survey questionnaire), the disability of the arm, shoulder, and hand (DASH), and patient satisfaction questionnaire (PSQ-18) were performed pre-treatment, post-treatment (PostT), and 4 weeks after the treatment (C).

RESULTS: In the short term, statistically significant improvement has been determined in VAS, ROM, and DASH in patients in group 2. In the long term, there was a statistically significant improvement in patients in both groups and no intergroup superiority. There was a statistically significant increase in SF-36 in the short and long periods in patients in Group 2, while no such increase was observed in Group 1. In PSQ-18, patients in both groups showed statistically significant satisfaction, with no significant differences between the groups.

CONCLUSIONS: Adequate knowledge of upper extremity anatomy of physiotherapy intern students is effective in achieving short-term treatment success. In the long term, patients' regular continuation of home exercises reduces the lack of treatment quality due to lack of anatomy knowledge.

KEYWORDS: Anatomy, Physical therapists, Shoulder pain, SF-36, PSQ-18.

Geliş Tarihi / Received: 07.11.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 08.04.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Furkan ARPACI
Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı
E-mail: furkan.arpaci@ozal.edu.tr
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-3083-0155,0000-0002-2044-0703, 0000-0002-3805-9214, 0000-0003-0542-266X, 0000-0003-0085-6506, 0000-0003-4075-204X, 0000-0001-8055-9530, 0000-0001-7721-9471
Etik Kurul / Ethical Committee: Malatya Turgut Özal Üniversitesi Etik Kurulu (2022/20).

INTRODUCTION

Physiotherapists provide, maintain, and restore maximum movement and functional abilities throughout their lives, aiming to regain functions that have decreased due to various diseases, injuries, and advancing ages (1). Human anatomy in physiotherapy education is one of the most essential courses that should be given to physiotherapists within the scope of basic sciences (2). Anatomy, the oldest science that examines the normal shape, structure, position, functions, and the relationship between the structures that form the human body, is very valuable for physiotherapists regarding clinical evaluation, treatment effectiveness, and safe practice (3).

The prevalence of shoulder pain in the general population is 67% (4). Hodgetts and Walker (5) reported that only half of shoulder pain patients recover within 6 months. The result of shoulder pain is often a reduction in the range of shoulder joint movement. This decrease leads to a decrease in functional competence (6).

It is always important to improve the quality and efficiency of education and to overcome the deficiencies. For this reason, evaluating the success results of student education based on feedback is one of the frequently used methods to improve education (7).

The aim of the study was to determine the effect of adequate anatomical knowledge in physiotherapy education on physiotherapy applications in the treatment of patients with shoulder ROM limitation and to fill the gap in the literature regarding the importance of anatomy education in physiotherapist education.

MATERIAL AND METHODS

Subject

All participants were informed about the shoulder rehabilitation treatment and were assured that they could withdraw from the study at any time without providing a reason. The informed consent form was taken from the patients. They were informed that patient confidentiality would be protected, that they would not be shared with anyone outside the study, that research records would only be kept by the study conductor, and that there would be no other research records. Demographic data, including gender, age, height, weight, BMI, affected side, medication use, and chronic disease history were recorded. A physical medicine and rehabilitation doctor diagnosed the volunteer patients. Inclusion criteria were had limitations in ROM of the affected shoulder, being between 25-75 years of age, being mentally competent to understand the explanations, not having received medical or conservative treatment in the last 3 months, having shoulder pain persisting for more than 3 months, and reporting a morning VAS score of at least 2 points. Exclusion criteria included previous physiotherapy, corticosteroids, prolotherapy, PRP, invasive procedures, arthroscopy, or surgery on the patient's shoulder. Patients with rheumatologic diseases (RA, AS, Psoriatic Arthritis, etc.), diabetes mellitus, metabolic syndrome, advanced cardiometabolic diseases, endocrine diseases, or cancer were excluded. Our study included 12 patients with adhesive capsulitis and 36 patients with rotator cuff tears.

Sample size

The minimum sample size required to detect a significant difference using this test should be at least 24 in each group, (48 in total), considering type I error (alfa) of 0.05, power (1-beta) of 0.8, effect size of 0.84 and two-sided alternative hypothesis (H1).

Treatment Procedure

To assess the anatomy knowledge of the upper extremity, an anatomy exam focusing on upper extremity questions was applied to the final year undergraduate students beginning their practical internship training in the physical therapy department **(Table 1)**.

Table 1: Examination questions administered to students

Query number	Exam questions (each question and blanks are 5 point)
1	Write the name of the muscle that causes internal rotation of the arm from the rotator cuff muscles.
2	Write the muscles under the spina scapula that allow external rotation of the arm from top to bottom.
3	Write the muscles that make the 90-180 degree movement of the shoulder abduction movement.
4	Write the muscle that is one of the muscles of the anterior group of the arm and does not have origin from the scapula.
5	Write the bones that make up the glenohumeral joint.
6	Cubital tunnel syndrome is caused by entrapment of which nerve in the elbow region?
7	Which muscle of the wrist is attached to the lateral epicondyle?
8	The brachial plexus is formed by the union of the anterior branches of which levels?
9	What is the nerve in the palmar region of the hand that receives the sensation of the first 3.5 (half of the 1st, 2nd and 3rd) fingers?
10	What is the nerve of the muscle, also known as the boxer's muscle, which protracts the shoulder, starting from the anterolateral surface of the upper costae?
11	The muscle that is lesioned in torticollis is called the ..... the nerve of this muscle is the ..... nerve, which is also cranial nerve number .....This nerve is also the nerve of the .....muscle, which adducts and upward rotates the scapula.
12	What are the nerves that provide motor innervation of the forearm?
13	If the muscle in the middle part of the shoulder atrophies and the patient cannot maintain abduction, which nerve is suspected of denervation or entrapment?
14	When a patient presents with burning in the hands at night and numbness in the first 3.5 fingers of the hand, we suspect entrapment of the.....nerve. Clinically, this condition is called .....
15	What is the strongest supinator muscle of the wrist?

The students' exams were evaluated by four experts consisting of two expert anatomists and two expert physiotherapists and categorized into two groups: students with a grade below 45 (group 1) and students with a grade above 45 (group 2). For the randomization of the patients, 48 folded cards with the interns' names were prepared and placed in opaque envelopes. The department's manager physiotherapist randomly selected an envelope and assigned the patient to the intern who came out of the envelope. The groups were categorized according to the interns' anatomy scores. Care was taken to include the patients participating in the study in a balanced demographic and clinical manner. All trainers determined by randomization were informed that they should apply what they learned in the patient's treatment and that the patient's values would be measured after treatment and in control evaluations. Then, the standard treatments were applied 5 times a week for 2 weeks in the physical therapy department. The exercises performed in the hospital and home exercises were controlled by the supervisor physiotherapist. Care was taken to ensure that the intensity and duration of the exercises were applied to all patients as standard. Treatment was stopped if the patient had severe side effects, chose to withdraw, or used unapproved medications **(Figure 1)**.

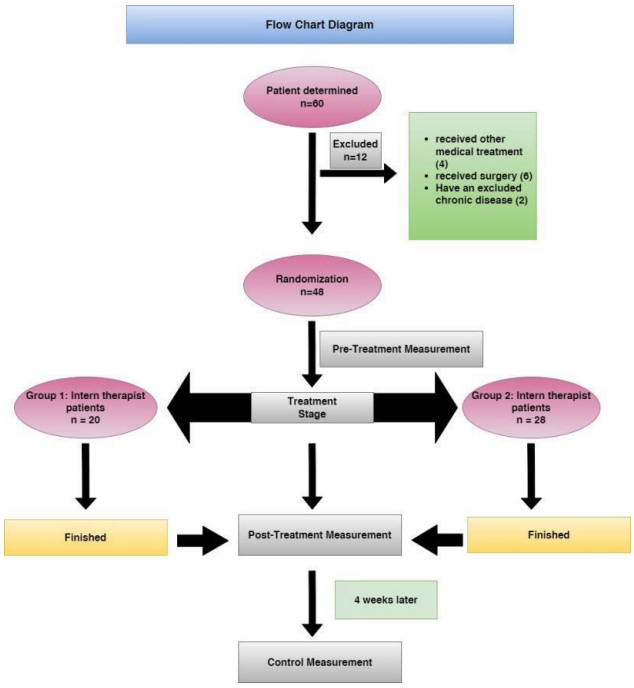


Figure1: Flow chart diagram

Treatment Protocole

In both groups, wand and finger ladder exercises, commonly used in classical shoulder treatment, were applied. Patients were taught these exercises, which were given to them as home exercises. Then, they were followed up until the control session.

Wand exercises: The entire wand exercises program consisted of standing exercises with a 770-gram wand Including 10 motions of the upper and lower limbs. Shoulder motions include flexion-extension, abduction-adduction, internal-external rotation, movements of the shoulders (8). The exercise was performed in 3 sets, including all movements, and accompanied by an intern physiotherapist **(Figure 2)**.

Finger ladder exercises: In this exercise, the patient is in a standing position, facing the ladder hanging on the wall and standing on the side. The patient is asked to place his/her hand on a low level of the ladder and slowly climb the ladder with his/her fingers until he/she reaches the endpoint. Asked to wait a while at the endpoint, then slowly return to the starting point (9). This exercise was performed in 3 sets, including ascending and descending, under the supervision of an intern physiotherapist **(Figure 2)**.

Figure 2: Wand and finger ladder exercises (A. Flexion B. Extansion C. Abduction-adduction D. İnternal-external rotation E. Flexion-extansiyon F. Abduction-adduction)

Outcome measures

Demographic data of the patients were recorded. VAS, upper extremity functionality questionnaire (DASH), quality of life scale (SF36- short form), and shoulder range of motion were evaluated pre-treatment, post-treatment, and 1 month after the end of treatment (control outcome). In the control session, the PSQ-18 patient satisfaction questionnaire short form was additionally administered by an independent expert not involved in the treatment.

VAS: Patients were asked to place a mark along a 10 cm horizontal line. indicating their level of pain at rest, during activity, and during sleep. The distance from the point to the starting point was measured with a ruler and the degree of pain was determined. In this rating, a score of 0 indicates "no pain" and 10 indicates "worst pain". The reliability of the VAS for disability is moderate to good (10).

SF 36: It was developed by the Boston Institute of Health Research and is a 36-item health-related survey that assesses overall quality of life and it is a short method of checking and assessing the health status of individuals in the general population (11). On all subscales, an average score of 50 and above represents a better state of health in physical and mental measurements (12). It is easy to perform, acceptable to patients, and fulfills stringent criteria of reliability and validity (13).

DASH: It is a questionnaire designed to measure physical function and symptoms in people with upper extremity musculoskeletal disorders. It consists of 30 items: 6 items related to symptoms and 24 related to functioning. The questions are administered on a 5-point Likert scale, and the cumulative score ranges from 0 to 100, with higher scores indicating greater disability (14).

Shoulder range of motion assessment: Shoulder flexion, extension, abduction, adduction, internal rotation, and external rotation range of motion values adapted for adults using American Academy of Orthopaedic Surgeons values (15).
PSQ-18 Short form patient satisfaction questionnaire: This Likert-scale questionnaire includes seven dimensions of patient satisfaction with the healthcare team and their doctors. Overall satisfaction, technical quality, communication, financial aspects, interpersonal relations, accessibility, time spent with the doctor, and convenience are evaluated in this form. The higher the score, the lower the level of satisfaction (16).

Ethical Committee

This randomized study was conducted on 48 adult patients admitted to Malatya Training and Research Hospital between May 2022 and August 2022, with the approval of Malatya Turgut Ozal University Clinical Research Ethics Committee (2022/20).

Statistical Analysis

Qualitative data from the variables included in the study were summarized with a number (percentage). The conformity of quantitative data to normal distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Data not normally distributed were summarized as median (minimum-maximum), and normally distributed data were summarized as mean± standard deviation. Mann-Whitney U test and Friedman test were used in statistical analyses where appropriate. A value of $p<0.05$ was considered statistically significant. All analyses were performed using IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (New York, USA).

RESULTS

There was no statistical difference between the number of female and male patients in the groups (p=0.208). There was no statistical difference between the median (min-max) age of female and male patients in the groups (p=0.789, p=0.839) **(Table 2-4)**.

Table 2: Demografic characteristics

Demografic parameters		Group 1	Group 2	p
Gender	Female n(%)	16 (47.1)	18 (52.9)	0.208*
	Male n(%)	6 (42.9)	8 (57.1)	
	Median(Min-Maks)			
Age	Female	52(40-60)	53(29-69)	0.789**
	Male	56(25-72)	57(38-66)	0.839**

Min: Minimum; Max: Maximum; *: Fisher's exact-square test, **: Mann Whitney U test

Table 3: Descriptive statistics of quantitative variables of patients

Variables	Mean±SD	Median (Min-Max),
Age	53.04±9.86	52.5(25-72)
Height	164.73±8.72	162.5 (150-185)
Kg	78.56±13.35	77.5 (57-105)
BMI	29.03±4.94	28.653 (20.911-40.009)

SD: Standart Deviation;Min: Minimum; Max; Maximum

Table 4: Distribution of qualitative variables of the patients

Variables		Count (n)	Percentage (%)
Gender	Female	34	70.8
	Male	14	29.2
Dominance extremity	Rigt	30	62.5
	Left	18	37.5
Chronic disease	Yes	29	60.4
	No	19	39.6
Medical drug usage	Yes	28	58.3
	No	20	41.7
Pain duration	0-3 monts	10	20.8
	3-6 monts	17	35.4
	6-12 monts	9	18.8
	Less than 1 year	12	25.0
Groups	Group 1 (Below average)	20	41.7
	Group 2 (Upper average)	28	58.3

VAS outcomes: According to VAS resting, VAS activity and VAS sleep evaluations, the decrease in pre-treatment to post-treatment (PreT-PostT) values in Group 2 was statistically significant compared to Group 1 (p<0.05)**(Table 5)**.

Table 5: Outcomes of the evaluations

Parameters	Group 1			p^*	Group 2			p^*
	PreT	PostT	C		PreT	PostT	C	
VAS								
Rest	6.5^{b}(0-10)	2.5(0-6)	1(0-4)	**0.001**	5^{ab}(0-10)	3(0-8)	2(0-9)	**<0.001**
Activity	7^{b}(2-10)	4(1-7)	2(0-4)	**0.001**	8^{ab}(0-10)	4(0-10)	3(0-11)	**<0.001**
Sleep	6.5^{b}(0-10)	2(0-9)	1(0-8)	**0.002**	8^{ab}(0-10)	4.5^{b}(0-8)	2(0-8)	**<0.001**
Range of motions of shoulder								
Flexion	107^{b} (20-150)	135(45-180)	155(47-180)	**0.001**	110^{a,b} (19-165)	142.5 (27-180)	150 (50-180)	**<0.001**
Extansion	30^{a,b}(10-40)	40(26-60)	45(30-60)	**0.001**	40^{a,b} (10-70)	45(15-90)	50 (20-90)	**<0.001**
Abduction	77^{b}(15-130)	98(25-160)	115(30-170)	**0.003**	92.5^{a,b} (25-170)	130 (30-180)	130 (45-180)	**<0.001**
Adduction	20(10-40)	31(20-45)	37(20-45)	**0.51**	25^{a,b} (10-45)	30^{b}(14-45)	35 (15-50)	**<0.001**
Internal rotation	50^{b}(10-65)	60(30-80)	62.5(38-90)	**0.007**	37.5^{a,b} (0-90)	52.5(5-90)	50 (10-90)	**0.001**
External rotation	27^{b}(0-50)	37.5(15-90)	47.5(15-90)	**0.001**	47.5^{a,b} (0-90)	70(0-90)	67.5 (10-90)	**<0.001**
SF-36								
Physical function	60(0-95)	72.5(25-95)	82.5(55-95)	0.094	55^{a,b} (10-90)	75 15-100)	80 (35-100)	**<0.001**
Physical role difficulty	0(0-100)	50(0-100)	50(0-100)	0.051	0^{b} (0-100)	25(0-100)	37.5 (0-100)	**<0.001**
Emotional role difficulty	0(0-100)	49.97(0-100)	49.92(0-100)	0.368	0^{b} (0-100)	33.32 (0-100)	33.32 (0-1000)	**<0.001**
Energy/ Life/ vitality	45(15-70)	60(45-75)	60(5-80)	0.056	30^{a,b} (0-80)	45(0-100)	47.5 (0-100)	**<0.001**
Spiritual Health	58(28-82)	56(32-84)	64(32-96)	0.538	56^{a,b} (12-100)	60 (20-100)	66 (20-100)	**<0.001**
Social functioning	75 (12.5-100)	68.75 (50-100)	68.75 (50-100)	0.268	60^{a,b} (0-100)	68.75 (12,5-100)	75 (25-100)	**<0.001**
Pain	41.25 (0-67.5)	50 (45-67.5)	67.5 (45-90)	0.051	23.75^{a,b} (0-77.5)	57.5 (10-100)	62.5 (0-90)	**<0.001**
General Health Perception	47.5 (0-80)	62.5 (10-80)	67.5 (15-85)	0.051	40^{a,b} (10-90)	50 (10-100)	45 (10-100)	**<0.001**
DASH								
DASH	706.25^{b} (281-843)	384.38 (256-600)	293.75 (231-475)	**0.001**	634.38^{a,b} (268-881)	415.63^{b} (181-800)	375 (162-693)	**<0.001**

In both groups, there was a significant difference between the pre-treatment and control session (PreT-C) in all three VAS evaluations. In addition, there was no statistically significant superiority in intergroup comparisons (p>0.05) (Table 5).

ROM outcomes: The increase in ***shoulder flexion*** ROM was superior in group 2 in the period between PreT-PostT (p<0.05). In PreT-C outcomes, there was a significant increase in both groups (p<0.05). There was no superiority between the groups (p>0.05) (Table 5). There was a significant ROM increase in ***shoulder extension*** and ***shoulder abduction*** in both groups in the PreT-PostT (except for shoulder abduction group 1) and PreT-C periods (p<0.05). There was no statistically significant difference in the intergroup superiority assessment (p<0.05) (Table 5). There was a significant ROM increase in shoulder adduction at all periods in Group 2, and there was a statistical superiority to Group 1 (p<0.05) (Table 5).

There was a significant ROM increase superiority in Group 2 at internal and external rotation of the shoulder in the PreT-PostT period (p<0.05). There was a significant ROM increase in both groups in the PreT-C period (p<0.05); there was no statistically significant difference between each other (p<0.05) (Table 5). Finally, in ROM assessments, patients in Group 2 during the PreT-TS interval showed statistically significant increases in shoulder movements (p<0.05). In the PreT-C period, except for adduction movement, there was no statistically significant difference between the groups (p>0.05) (Table 5).

SF-36 outcomes: There was no statistically significant difference in group 1 in all sub-steps of SF-36 treatment periods, but there was in group 2 in treatment periods (p<0.05) (Table 5).

DASH outcomes: In the DASH outcomes, Group 2 was statistically superior to Group 1 in the PreT-PostT period (p<0.05). There was a statistically significant improvement in both groups in the PreT-C period (p<0.05) but no statistically significant difference in the intergroup assessment (p>0.05) (Table 5).

PSQ-18 outcomes: In the PSQ-18 patient satisfaction questionnaire outcomes, the patients in both groups were satisfied with the treatments, and there was no statistically significant difference between the groups in all the scale sub-steps (p>0.05) (Table 6).

Table 6: Outcomes of PSQ-18

PSQ-18	Group 1	Group 2	p^*
General satisfaction	4.5(2-5)	4.5(2.5-5)	0.909
Technical quality	4.5(2.75-5)	4.375(1.25-5)	0.989
Interpersonal attitude	5(4-5)	5(1-5)	0.135
Communication	4.5(2.5-5)	4.5(1.5-5)	0.815
Financial dimension	4.25(3-5)	4(1-5)	0.711
Time Spent	4.75(3-5)	4.25(3-5)	0.870
Accessibility and comfort	4.25(2.75-5)	3.5(2-5)	0.187

Data are given as median (minimum–maximum).*: Mann Whitney U test

DISCUSSION

In this study, we determined the significant improvement in group 2 patients at the short period (PreT-PostT) in pain decrease, shoulder ROMs, and upper limb function (DASH) evaluations, while there was a significant improvement in patients in both groups in the long period (PreT-C) and there were no statistically significant intergroup differences. In the quality of life assessment of patients (SF-36), there was a statistical significance in the short and long periods in Group 2, while there was no statistically significant increase in Group 1. On the Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ-18), patients in both groups were satisfied with the physicians and the hospital, and there was no statistically significant difference between the groups. In the evaluation of the patient's range of motions in our study, it was determined that Group 2 showed a significant increase compared to the patients in Group 1, except for the shoulder adduction and shoulder flexion values. We think that the reason why there was no increase in shoulder adduction movement in group 1 was that it was a movement towards the mid-plane of the chest in direct proportion and that it did not work efficiently. Indeed, the same movement produced a significant difference in group 2 patients. We think that the fact that no significant difference was observed in the PreT-PostT evaluation of shoulder flexion movement in Group 1 is due to the same reason and that this situation is due to the difference in anatomy knowledge between the groups.

In the literature, anatomy education is effective in improving the quality of health professionals, such as nursing and physiotherapy students. Hirose et al. (17) reported that knowledge of anatomy and physiology is essential for practical applications in intern nursing students. Torrance et al. (18) reported that anatomy and physiology education is essential in understanding a person, in nursing practice, and especially in clinical decision-making. Phillips et al. (19) reported that the development of physiotherapy students' training in anatomical approaches such as processus spinosus shape and length in manual examination training increases the accuracy in determining the location of the relevant vertebra, and providing this simple anatomy information improves the ability of students to identify spine levels accurately. Therefore, simple anatomy information training should be provided to increase the accuracy of spine level. Downey et al. (20) and Harlick et al. (21) determine that spinal segmental levels require the knowledge of simple anatomical localization of the process spinous and the scientific verification of the segment is associated with knowledge of anatomy. In our study, the clinical reflection of anatomy education was quantitatively investigated, and it found that better results were obtained in the treatment of intern students who are proficient in upper extremity anatomy knowledge because patients continue their home exercises over a long period, significant results were obtained in both patient groups.

The literature includes studies indicating that anatomy education contributes to the student's occupational performance, critical thinking, observation, and patient safety. Jensen et al. (22) reported that students who understood the relationships between anatomy and physiology performed better in practical applications. Dilullo et al. (23) reported that anatomy contributes to students developing critical thinking and clinical reasoning skills. Fella et al. (24) stated that students contribute to patient observation, treatment choices, and patient safety with their anatomy education. Gordon et al. (25) stated that such areas constitute the basis of nursing practice. In contrast to these views, Davis et al. (26) reported that these courses are not compatible with their professions, based on the opinion of 40.5% of the students. In our study, we observed that during the exercise application of the intern students to the patient and the use of anatomical information, such as their approaches to the final angles of movements, the anatomy knowledge was reflected in the treatment and the patient's satisfaction. The significant results in both groups according to the satisfaction scale in the end-of-treatment evaluation show that anatomy is effective in the clinical approach to the patient, similar to the literature.

In the literature, we observe that anatomy education contributes to gaining patient trust and success in communication. Hirose et al. (17) re-

ported that nurses who relied on knowledge of anatomy and physiology gained the trust of the patient and his/her family, and knowledge of anatomy was essential for communication with multiple occupations. Van Wissen et al. (27) investigated the impact of anatomy and physiology education on the graduate level. They reported that this knowledge effectively developed confidence, especially in communication, practical, and clinical practice.

Studies stating that students have problems with confidence due to a lack of knowledge of anatomy support the literature. Craft et al. (28) reported that the students did not trust themselves in explaining the practices due to their lack of knowledge of anatomy and physiology and wanted to improve themselves on these issues. Similarly, Choi et al. (29) noted that a lack of knowledge of anatomy and physiology was an inability to conduct the nursing process and communicate with other health professionals. Our study determined that patient's satisfaction in both groups was high. This result is due to the motivation that develops due to the information that the patient's results will be evaluated and is reflected in the treatment.

We found that the fact that patients continue their home exercises during and after the treatment process and give importance to home exercises effectively improves the quality of treatment. As a result, we determined that physical therapy intern students, with adequate anatomical knowledge were significantly effective in patient recovery in over short periods such as after treatment. However, we have determined that the continuation of the home exercises of the patients in the long term reduces the lack of treatment quality that the lack of theoretical knowledge of anatomy can cause. Because of these inferences, we determined that there was improvement in both groups in the long period.

The limitation of the study was the timing of evaluations. The evaluation times could be in the same time interval because the pain sensitivity may alter at different time intervals of the day.

In conclusion, upper extremity anatomy education given to physiotherapy students in a quality manner is effective in a short period. Furthermore, we suggest that anatomy education be delivered during the final term. Further studies that evaluate the effectiveness of anatomy education on physiotherapy students' long-term results are needed in the literature. Moreover, regular adherence to home exercises over the long term compensates for the potential reduction in treatment quality due to insufficient anatomical knowledge.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my special thanks to the physical therapy department for follow-up the patient's sessions.

REFERENCES

1. Köse KC. Physiotherapists' opinions about undergraduate anatomy education. Master's thesis. Tekirdağ: Trakya University Institute of Health Sciences; 2023.

2. Shead DA, Roos R, Olivier B, Ihunwo AO. Curricular and pedagogical aspects of gross anatomy education for undergraduate physiotherapy students: a scoping review. JBI Evidence Synthesis. 2020;18(5):893-951.

3. Taner D. Functional Anatomy. 11. Print, Ankara: HYB Print, 2017: 1.

4. Luime J, Koes B, Hendriksen I et al. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. Scand J Rheumatol. 2004;33(2):73-81.

5. Hodgetts C, Walker B. Epidemiology, common diagnoses, treatments and prognosis of shoulder pain: A narrative review. Int J Osteopath Med. 2021;42:11-9.

6. Consigliere P, Haddo O, Levy O, Sforza G. Subacromial impingement syndrome: management challenges. ORR. 2018;10:83-91.

7. Erpek S, Dereboy Ç, Altınışık M. Opinions of Adnan Menderes University Faculty of Medicine faculty members and students regarding the applied medical education.http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11607/2270, Access date: 10.05.2024**.**

8. Puengsuwan P, Kuo CH, Chaunchaiyakul R, et al. Wand Stretching Exercise Decreases Abdominal Obesity Among Adults With High Body Mass Index Without Altering Fat Oxidation. Front Physiol. 2020;11:565-73.

9. Al Shehri A, Almureef SS, Khan S, et al. Efficacy of maitland mobilization in frozen shoulder. Europ J Biomed Pharma Sci. 2018;5(12):22-7.

10. Boonstra AM, Preuper HRS, Reneman MF, et al. Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. Int j Rehabil res. 2008;31(2):165-9.

11. Ware JE. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide. The health institute. New England Medical Center. 1993;6-1.

12. Madeley NJ, Wing KJ, Topliss C, et al. Responsiveness and validity of the SF-36, Ankle Osteoarthritis Scale, AOFAS Ankle Hindfoot Score, and Foot Function Index in end stage ankle arthritis. Foot & ankle int. 2012;33(1):57-63.

13. Brazier JE, Harper R, Jones NM et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992;305(6846):160-4.

14. Düger T, Yakut E, Öksüz Ç ve ark. Reliability and validity of the Turkish adaptation of the arm, shoulder and hand-DASH questionnaire. Turk J Physiother Rehabil. 2006;17(3):99-107.

15. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Joint motion: method of measuring and recording. Churchill Livingstone, 1965.

16. Marshall, Grant N., and Ron D. Hays. The patient satisfaction questionnaire short-form (PSQ-18). Vol. 7865. Santa Monica, CA: Rand, 1994.

17. Horiuchi-Hirose M, Fukuoka T, Saeki Y. Integration of anatomy and physiology into nursing practice as perceived by undergraduate students and registered nurses: a scoping review. BMC Nurs. 2023;22(1):270.

18. Torrance, C.; Jordan, S. Bionursing: putting science into practice. Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain):1987. 1995; 9(49): 25-7.

19. Phillips DR, Barnard S, Mullee MA, Hurley MV. Simple anatomical information improves the accuracy of locating specific spinous processes during manual examination of the low back. Man Ther. 2009;14(3):346-50.

20. Downey B, Taylor N, Niere K. Can manipulative physiotherapists agree on which lumbar level to treat based on palpation? Physiotherapy. 2003;89(2):74-81.

21. Harlick JC, Milosavljevic S, Milburn PD. Palpation identification of spinous processes in the lumbar spine. Man ther. 2007;12(1):56-62.

22. Jensen KT, Knutstad U, Fawcett TN. The challenge of the biosciences in nurse education: A literature review. J Clin Nurs. 2018;27(9-10):1793-802.

23. DiLullo C, McGee P, Kriebel RM. Demystifying the Millennial student: A reassessment in measures of character and engagement in professional education. Anat Sci Educ. 2011;4(4):214-26.

24. Fell PL, Dobbins K, Dee P. Bioscience learning in clinical placement: the experiences of pre-registration nursing students. J Clin Nurs. 2016;25(17-18):2694-705.

25. Gordon CJ, Hudson PB, Plenderleith MB, et al. Final year Australian nursing students' experiences with bioscience: A cross-sectional survey. Nurs Health Sci. 2017;19(1):22-8.

26. Davis GM. What is provided and what the registered nurse needs bioscience learning through the pre-registration curriculum. Nurs Educ Today. 2010;30(8):707-12.

27. Van Wissen K, McBride-Henry K. Building confidence: An exploration of nurses undertaking a postgraduate biological science course. Contempt Nurse. 2010;35(1):26-34.

28. Craft JA, Hudson PB, Plenderleith MB, Gordon CJ. Registered nurses' reflections on bioscience courses during the undergraduate nursing programme: an exploratory study. J Clin Nurs. 2017;26(11-12):1669-80.

29. Choi-Kwon S, Song KJ, An GJ, Choe MA. How Korean RNs Evaluate Their Undergraduate Education in the Biosciences. J Nurs Educ. 2002;41(7):317-20.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:355-364/Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

SAĞLIK TURİZMİ KAPSAMINDA TERMAL TURİZM POTANSİYELİNİN İNCELENMESİ: COVİD – 19 PANDEMİSİ ÖNCESİ, SÜRECİ VE SONRASINDA AFYONKARAHİSAR İLİ ÖRNEĞİ

THE ANALYSIS OF THERMAL TOURISM POTENTIAL WITHIN HEALTH TOURISM: THE CASE OF AFYONKARAHİSAR BEFORE' DURING AND AFTER THE COVID - 19 PANDEMIC

Cemile TERZİER[1], Aslı GİRAY[2]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ortak Dersler Bölüm Başkanlığı
[2]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, Afyonkarahisar ilinin Covid-19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında, sağlık turizmi potansiyelini ortaya koymak ve kentin sağlık turizmi alanında güçlü ve zayıf yönlerini, tehdit ve fırsatlarını tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu araştırma, Türkiye Cumhuriyeti Kültür ve Turizm Bakanlığı tarafından işletme belgesi verilen, Afyonkarahisar ilindeki 5 yıldızlı termal otellerde üst düzey yönetici olarak görev yapan ve en az 5 yıl ve üzeri mesleki deneyime sahip olan kişilere uygulanmıştır. Mülakat yapmayı kabul eden 9 kişi için yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Verilerin analizi betimsel analiz ve SWOT (Güçlü, zayıf yönler, fırsatlar, tehditler) analizi ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Araştırmaya 7 erkek ve 2 kadın olmak üzere toplam 9 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaşları 40 ile 58 yaş arasında çeşitlilik gösterirken, mesleki deneyimleri 10 ile 35 yıl arasında değişiklik göstermiştir. Üst düzey yöneticilerin genel müdür, genel müdür vekili veya genel müdür yardımcıları olarak görev yaptıkları görülmüştür. Betimsel analiz ile, Afyonkarahisar'ın Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında sağlık turizmi potansiyeline yönelik 3 adet tema ve kategori ile birlikte 8 adet kod elde edilmiştir. SWOT analizi ile, kentin pandemi öncesi, süreci ve sonrasında sağlık turizmi alanında güçlü ve zayıf yönleri ile tehdit ve fırsatları ortaya konulmuştur.

SONUÇ: Araştırma sonucunda, Afyonkarahisar'ın termal turizm için gereken altyapı ve olanaklara sahip olduğu fakat uluslararası tanınırlığının düşük düzeyde kaldığı görülmektedir. Bu sorunu gidermek amacıyla bazı öneriler sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Sağlık Turizmi, Pandemi, Termal Turizm.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this research is to reveal the health tourism potential of Afyonkarahisar before, during and after Covid-19 pandemic and identify its strengths, weaknesses, threats and opportunities in the field of health tourism.

MATERIAL AND METHODS: This research was conducted on senior administrators, with at least 5 years or more professional experience in 5 star thermal spa hotels in Afyonkarahisar, which was issued an operating certificate by Turkish Republic Ministry of Culture and Tourism. A semi-structured interview form was utilized for 9 participants who agreed to be interviewed. Data analysis was carried out via descriptive and SWOT analyses.

RESULTS: A total of 9 participants, 7 men and 2 women, took part in the research. While ages of participants varied from 40 to 58, professional experience of them ranged from 10 to 35 years. Senior administrators were noticed to be employed as general managers, deputy general managers or vice general managers. Through descriptive analysis, 8 codes with 3 themes and categories were obtained regarding the health tourism potential of Afyonkarahisar before, during and after the Covid 19 pandemic. Via SWOT analysis, strengths, weaknesses, threats and opportunities of the city in the field of health tourism before, during and after the pandemic were revealed.

CONCLUSIONS: As a result, it has been realized that Afyonkarahisar possesses the infrastructure and opportunities required for thermal tourism but its international recognition still remains at low levels. In order to overcome this problem, some proposals have been put forward.

KEYWORDS: Health Tourism, Pandemia, Thermal Tourism.

Bu çalışma, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nde 1. Yazarın 2. Yazar danışmanlığında 2023 yılında tamamladığı "Covid 19 Pandemi Öncesi, Süreci ve Sonrasında Sağlık Turizmi Potansiyelinin İncelenmesi: Afyonkarahisar İli Örneği" adlı yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

Geliş Tarihi / Received: 25.11.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 15.04.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Öğr. Gör. Cemile TERZİER
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ortak Dersler Bölüm Başkanlığı
E-mail: cemile.terzier@afsu.edu.tr
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8648-8737, 0000-0002-5374-3727
Etik Kurul / Ethical Committee: Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (12.09.2023/13).

GİRİŞ

İnsanoğlu, antik çağlardan bu yana, tedavi olmak, tedavisini geliştirmek ya da yeni tedavi yöntemleri denemek amacıyla bulundukları yerden farklı yerlere yolculuk etmiştir. İnsanların tedavi amacıyla ikamet ettikleri yerden farklı ülkelere seyahat etme eğilimleri neticesinde ortaya çıkan sağlık turizmi; ülkelerin ekonomik refah düzeyine katkı sağlamaktadır (1). Bu durum sağlık turizminden gelir elde etmek isteyen ülkelerin sağlık turizmi faaliyetlerini önemsemesine ve geliştirmesine neden olmaktadır. Literatürde medikal turizm, termal turizm ve spa wellness turizmi, yaşlı turizmi ve engelli turizmi olarak alt gruplara ayrılan sağlık turizm türleri ele alındığında, bazı ülkelerin çeşitli özellikleriyle ön plana çıktığı görülmektedir (2). Farklı ülkelere tedavi amaçlı yapılan seyahatler olarak tanımlanan medikal turizm, gittikçe popüler hale gelmektedir (3). Medikal turizmde ön plana çıkan ülkeleri ele aldığımızda, fiyat avantajı bakımından Tayland ve Hindistan, gelişmiş teknoloji nedeniyle A.B.D, Güney Kore ve Almanya, turistik olması bakımından Kıbrıs, Singapur ve Tayland, coğrafi konumu açısından ise Brezilya, Ürdün, İran, Malezya, Meksika ve Kosta Rika gibi ülkelerin göze çarptığı görülmektedir (4). Türkiye ise kaliteli sağlık hizmetleri, coğrafi konumu ve maliyet avantajı bakımından medikal turizmde ilerleme kaydeden ülkeler arasındadır (5).

Termal suların içme, mineralize banyo kürü, inhalasyon kürü, çamur banyosu kürü gibi tedavi işlemlerinin, diğer tedaviler (psikoterapi, diyet, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve iklim kürü) ile entegre edilmesi ile ortaya çıkan turizm faaliyeti termal sağlık turizmi ya da termal turizm olarak adlandırılmaktadır (6). Spa ve wellness turizmi ise termal turizm ile birlikte kullanılan kavramlar olmasına rağmen farklı tanımlanmaktadır (7). Sıcak ya da soğuk su uygulamalarının "püskürtme, akıtma, damlama ve duşlama" gibi farklı şekillerde gerçekleştirilmesi neticesinde ferahlık sağlayan entegre tedaviden faydalanmak amacıyla gerçekleştirilen turizm türü, SPA turizmi olarak ifade edilmektedir (8). Wellness turizmi ise, temel amacı sağlığını korumak veya geliştirmek olan kişilerin seyahat ve ikametinden kaynaklanan tüm ilişki ve olguların toplamı olarak tanımlamaktadır (9). Küresel Wellness Enstitüsü tarafından 2021 yılında yayınlanan rapora göre, termal sağlık ve spa-wellness alanında hizmet veren yüksek nitelikli tesislere sahip olmasına karşın, Türkiye termal/mineral kaynak pazarında 17. sırada yer almaktadır (10). Geriatri, üçüncü yaş ya da ileri yaş turizmi diye de adlandırılan yaşlı turizmi, çeşitli kronik hastalıklardan muzdarip olan ve bakıma gereksinim duyan 65 yaş ve üzeri hastaların çevre, hava ve iklim koşullarının değiştirilerek tedavi edilmesini hedefleyen bir turizm çeşidi olarak ifade edilmektedir (11). Sağlık alanında yaşanan gelişmelere bağlı olarak, yaşam süresinin uzaması ve doğurganlık oranının azalması neticesinde yaşlı nüfus oranının artmasıyla birlikte yaşlı turizmi gittikçe popülerlik kazanmaktadır (12). Yaşlı turizm pazarından pay elde etmeyi hedefleyen ülkeler ise bazı faaliyetler yürütmektedir. Örneğin; Dünya Sağlık Örgütü yaşlı dostu kentler ağında yer alan New York (Amerika Birleşik Devletleri), Melville (Avustralya) ve Akita (Japonya) kentlerinde yaşlılar için biyopsikososyal açıdan güçlük yaşamayacakları çevreler kurulurken, Tampere (Finlandiya) kentinde ise yaşlı kişilerin yaşamsal etkinlikleri için gereken hizmetlerin ve ortamın sunulmasına olanak sağlayan düzenlemeler yapılmaktadır (13). Literatürde erişilebilir turizm olarak da adlandırılan engelli turizmi, engelli bireylerin bakım ve çeşitli gereksinimlerini karşılamak üzere başka ülkelere yolculuk etmeleri şeklinde tanımlanmaktadır (12). Yüksek potansiyelli bir pazar olan engelli turizminden pay almak ya da pazar payını artırmak isteyen ülkeler ise çeşitli yaptırımlar, yatırımlar ve uygulamalar ortaya koymaktadır (14). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'de 1990 yılında onaylanan 'Engelli Amerikalılar Yasası' uyarınca, kanunda belirtilen oran nispetinde, turizm işletmelerinde yer alan odaların bir kısmının engellilerin özel gereksinimlerine göre düzenlemesi gerekmektedir (15). Bu yasadan ilham alan Alman aktivistler ise, 1994 yılında engelli hakları modelini benimseyerek, Alman Federal Meclisi Temel Yasası'nın 3. Maddesini "Hiçbir bireye engelliliği sebebiyle iltimas uygulanamaz" şeklinde değiştirmişlerdir (16). Günümüzde ise görme ve işitme engelliler için Almanya'nın Erfurt kentinde birtakım turlar düzenlenmekte ve farklı veri tabanları kullanılarak erişilebilir olanaklar hakkında bilgilendirmeler yapılmaktadır (14). 1995 yılında ise, İngiltere'de 'Engelli Ayrımcılığı ile Mücadele Yasası' onaylan-

dıktan sonra, turizm endüstrilerinin ve hizmet sağlayıcılarının engellilerin durumuna ilişkin siyasi ve ekonomik ilgilerinin arttığı görülmektedir (17). Bu durum, İngiltere'de yaşayan engelli bireylerin tatil için yine kendi ülkelerini tercih etmelerinde teşvik edici olmaktadır (14). Avrupa'da engelli turizmini ön plana çıkarmak amacıyla yürütülen çalışmalara örnek olarak ise her yıl Avrupa Birliği Komisyonu tarafından verilen 'Erişilebilir Kent Ödülleri' gösterilebilir. İleri yaş ve engelli turizminden fazla kar elde edebilmek için Türkiye'nin de birtakım çalışmalar yürüttüğü görülmektedir. Bu çalışmalar ise, yaşlı bakım hizmetleri, ileri yaş turizmi, klinik otellerde rehabilitasyon hizmetleri ile engelliler için özel bakım ve gezi turları şeklinde sınıflandırılmaktadır (18). 15 Haziran 2006 tarihinde, engelli bireylerin seyahatlerine destek olmak için Türkiye Seyahat Acentaları Birliği (TÜRSAB) bünyesinde 'Herkes İçin Engelsiz Turizm Komitesi' kurulmuştur (19). 2016 yılından itibaren ise Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından uygulanan Yaşlı Destek Programı (YADES) çerçevesinde, yaşlı bireylerin günlük bakım ve çeşitli ihtiyaçlarının giderilmesine yönelik çalışmalar yürütülmektedir (20). Türkiye, yaşlı ve engelli bireyler için özel uygulamalar da gerçekleştirmektedir. Örneğin, Türkiye'de yaşlı dostu kent ünvanına sahip İstanbul, Antalya ve Mersin'de yaşlı kimseler için hazır bir kent sistemi mevcuttur (21). Ayrıca, Türkiye Cumhuriyeti Kültür ve Turizm Bakanlığı tarafından işletme belgesi verilen tesislerde, engelli turistlere hizmet vermek amacıyla özel olarak tasarlanmış 1176 adet özel oda bulunmaktadır (19).

Covid 19 Pandemi Öncesi, Süreci ve Sonrasında Dünya'da ve Türkiye'de Termal Turizm

Uluslararası turizmin birçok alanını etkileyen Covid 19 pandemisinin, sağlık turizmi endüstrisine ilişkin etkileri de çok kapsamlı olabilmektedir (22). Pandeminin yayılımını engellemek üzere 2020 yılında uygulanan seyahat kısıtlamaları ve yasakları, sağlık turizmine yönelik sektör bazlı faaliyet sayısının azalmasına neden olmuştur (23). Küresel Wellness Enstitüsü verilerine göre, pandemi sürecinde sağlık turizmi kapsamında gerçekleştirilen sektör bazlı faaliyet sayılarında azalma gerçekleştiği ve pandemi sonrasında ise gittikçe artış yaşandığı görülmektedir. 2019 yılında wellness gezginleri tarafından gerçekleştirilen seyahat sayısı 936.4 milyon iken, 2020 yılında 483 milyona kadar azalmış ve 2022 yılında 819.4 milyona ulaşarak artış göstermiştir (24). Bütün dünyada etkisi görülen Covid-19 pandemisi, Türkiye'de de birçok sorunu beraberinde getirmiştir (25). Bu dönemde uygulanan seyahat kısıtlamaları nedeniyle Covid-19 pandemisinden en fazla etkilenen alanlardan biri sağlık turizmidir (26). T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı verilerine göre, pandemi sürecinde termal otellere gelen yabancı ziyaretçi sayısında azalma gerçekleştiği ve pandemi sonrasında ise genel olarak artış yaşandığı görülmektedir. Türkiye'de 2019 yılında termal otellere gelen yabancı ziyaretçi sayısı 702.078 iken, 2020 yılında 130.598'e kadar azalmış ve 2022 yılında 619.106'ya ulaşarak artış göstermiştir (27).

Covid 19 Pandemi Öncesi, Süreci ve Sonrasında Afyonkarahisar İlinde Termal Turizm

Doğal güzellikleri, ulaşım kolaylığı, tarihi değerleri, farklı turizm alternatifleri, doğal termal kaynakları ve tesislerinin zenginliği ile Türkiye'nin termal başkenti olarak adlandırılan Afyonkarahisar, sağlık turizminde önemli yer tutmaktadır. 17.10.1993 tarihli ve 21700 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Bakanlar Kurulu Kararı ile 'Turizm Merkezi' ilan edilen Ömer - Gecek, Gazlıgöl, Hüdai, Heybeli kaplıcaları, kentin termal sağlık turizminde ön plana çıkmasına katkıda bulunmaktadır (6). Ülke genelinde olduğu gibi Afyonkarahisar ilinin de Covid-19 pandemisinden etkilendiği görülmektedir. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı verilerine göre, Türkiye geneli ile benzer şekilde, Afyonkarahisar ilinde pandemi sürecinde termal otellere gelen yabancı ziyaretçi sayısında azalma gerçekleştiği ve pandemi sonrasında ise artış yaşandığı tespit edilmektedir. 2019 yılında belediye ve turizm işletme belgeli konaklama tesislerine gelen toplam yabancı ziyaretçi sayısı 28.588 iken, 2020 yılında 10.773'e kadar azalmış ve 2023 yılında 31.582'e yükselmiştir (28).

GEREÇ VE YÖNTEM

Terzier tarafından yürütülen bu araştırma, 20.09.2023 - 20.11.2023 tarihleri arasında, Türkiye Cumhuriyeti Kültür ve Turizm Bakanlığı tarafından, işletme belgesi verilen, Afyonkarahisar ilindeki 5 yıldızlı termal otellerde üst düzey yönetici olarak görev yapan ve en az 5 yıl ve üzeri

mesleki deneyime sahip 9 kişiye uygulanmıştır. Araştırma sonucunda, Afyonkarahisar ilinin, Covid-19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında, sağlık turizmi potansiyeli ile kentin sağlık turizmi alanında güçlü ve zayıf yönleri, tehdit ve fırsatları ortaya konulmuştur. İlgili araştırmada, nitel araştırma tekniklerinden yarı yapılandırılmış görüşme tekniği uygulanmıştır. Veri toplamı aracı olarak, araştırmacılar tarafından 8 adet soru maddesinden oluşan yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Her bir soru maddesi için 8 adet uzman görüşü alınmıştır. Uzman görüşü, araştırmanın iç güvenliği uygulamasına katkı sunan bir tekniktir (29). Alınan uzman görüşleri çerçevesinde, yarı yapılandırılmış görüşme formunda birtakım güncellemeler yapılmıştır. Daha sonra, araştırma için, 5 yıldızlı termal otel işletmelerinden yazılı izi alınmıştır. Ardından katılımcıların bilgilendirilmiş yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Ses kaydı yapılmasına onam veren 7 üst düzey yöneticiye ait görüşmeler, Samsung Galaxy marka bir cep telefonuna kaydedilmiştir. Ardından bu veriler deşifre yolu ile metne dönüştürülmüştür. 2 üst düzey yönetici ise ses kaydı yapılmasına onam vermediğinden, bu görüşmeler not tutularak kaydedilmiştir. Araştırma kapsamında yanıt aranan sorular ana hatlarıyla şu şekildedir:

•Covid 19 pandemi sürecinde, öncesinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi potansiyeline yönelik görüşleriniz nelerdir?
•Covid 19 pandemi öncesinde, sürecinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi konusunda güçlü yönleri nelerdir?
•Covid 19 pandemi öncesinde, sürecinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi konusunda zayıf yönleri nelerdir?
•Covid 19 pandemi öncesinde, sürecinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi alanında tehditleri nelerdir?
•Covid 19 pandemi öncesinde, sürecinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi alanında fırsatları nelerdir?
•Covid 19 pandemi öncesinde, sürecinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilindeki sağlık turizmi kapsamında yapılan çalışmalara yönelik görüşleriniz nelerdir?
•Covid 19 pandemi öncesinde, sürecinde ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinde sağlık turizmini canlandırmak için yapılması gerekenler nelerdir?

Etik Kurul

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 12.09.2023 tarih ve 2023/13 sayılı kararı bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, ilk olarak, bir sosyal bilimler alan uzmanı ve araştırmacı tarafından ayrı ayrı okunmuş, incelenmiş ve kodlanmıştır. Kodlama, veri analizi sürecinin ilk basamağını oluşturan ve veri gruplarını anlamlandıran bir etiketleme yoludur (30). Bu kodlar, uzman yardımı ile sırasıyla kategorilere ve temalara dönüştürülmüştür. Toplam 3 adet tema ve kategori ile birlikte 8 adet kod edinilmiştir. Edinilen tema, kategori ve kodlar betimsel analiz yöntemi ile analiz edilmiştir. Daha sonra, SWOT analizi yapılmıştır. SWOT analizi ile, Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasına yönelik sağlık turizminde güçlü ve zayıf yönleri ile tehdit ve fırsatları ortaya konulmuştur.

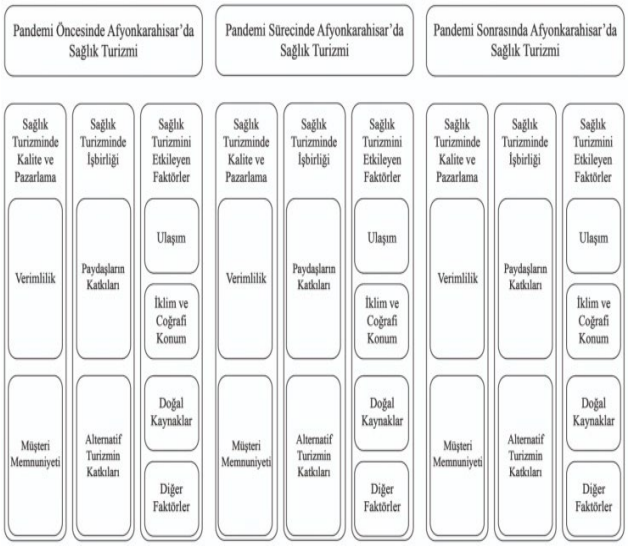
BULGULAR

Araştırmaya 7 erkek ve 2 kadın olmak üzere toplam 9 kişi katılmıştır. Katılımcıların yaşları 40 ile 58 yaş arasında değişmektedir. 4 katılımcı genel müdür, 1 katılımcı genel müdür vekili ve 4 katılımcı ise genel müdür yardımcısı olarak araştırmaya katkı sağlamıştır. 3 katılımcının 10-15 yıl, 1 katılımcının 16-20 yıl, 3 katılımcının 21-25 yıl, 1 katılımcının 26-30 yıl ve 1 katılımcının ise 31-35 yıl iş deneyimine sahip olduğu görülmüştür **(Tablo 1)**.

Tablo1: Katılımcılara ait demografik veriler

Katılımcılar	Görevi	İş Tecrübesi	Yaşı	Cinsiyeti
G1	Genel Müdür	35	53	Erkek
G2	Genel Müdür Vekili / Ön Büro Müdürü	23	42	Kadın
G3	Genel Müdür Yardımcısı	28	47	Erkek
G4	Genel Müdür Yardımcısı	25	53	Kadın
G5	Genel Müdür Yardımcısı	21	42	Erkek
G6	Genel Müdür	10	40	Erkek
G7	Genel Müdür	16	42	Erkek
G8	Genel Müdür Yardımcısı/Operasyon Müdürü	15	58	Erkek
G9	Genel Müdür	13	56	Erkek

Elde edilen veriler sonrasında, ilk olarak betimsel analiz yapılmıştır. Böylece, pandemi öncesinde Afyonkarahisar'da sağlık turizmi, pandemi sürecinde Afyonkarahisar'da sağlık turizmi ve pandemi sonrasında Afyonkarahisar'da sağlık turizmi şeklinde 3 adet tema ortaya çıkarılmıştır. Temaların altında sağlık turizminde kalite ve pazarlama, sağlık turizminde işbirliği ve sağlık turizmini etkileyen faktörler olmak üzere 3 adet kategori elde edilmiştir. Sağlık turizminde kalite ve pazarlama kategorisi için verimlilik ve müşteri memnuniyeti şeklinde 2 adet kod elde edilmiştir. Sağlık turizminde işbirliği kategorisi için paydaşların katkıları ve alternatif turizmin katkıları şeklinde 2 adet kod elde edilmiştir. Sağlık turizmi kategorisini etkileyen faktörler kategorisi için ulaşım, iklim ve coğrafi konum, doğal kaynaklar ve diğer faktörler olmak üzere toplam 4 adet kod elde edilmiştir **(Şekil 1)**. Kodlar, kategoriler ve temalar betimsel analiz yöntemi ile analiz edilmiştir.



Şekil 1: Araştırmaya ait kodlar, kategoriler ve temalar

Araştırma bulgularına göre, Covid 19 pandemi öncesi ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinde sağlık turizminde kalite ve pazarlamaya yönelik sunulan hizmetlerde verimlilik ve müşteri memnuniyeti açısından bir farklılık görülmediği anlaşılmaktadır. Ayrıca, verimlilik ve müşteri memnuniyeti oranının her iki dönemde de yüksek olduğu görülmektedir. Ancak pandemi sürecinde genel olarak termal otellerin kapalı olması ya da sınırlı hizmet vermesi nedeniyle, üst düzey termal otel yöneticilerinin pandemi sürecinde verimlilik ve müşteri memnuniyetine ilişkin herhangi bir görüş bildirmedikleri görülmektedir. Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinde sağlık turizmine yönelik paydaşların sağlık turizminde işbirliği ele alındığında, paydaşların kentin sağlık turizmine katkı sunmak amacıyla pandemi öncesinde çalışma başlattıkları ancak bu çalışmaların yeterli olmadığı görülmektedir. Pandemi sürecinde ise bu çalışmalara ara verildiği ve pandemi sonrasında bazı çalışmalara tekrar başlandığı görülmektedir. Ancak bu çalışmaların yeniden yapılandırılması gerekmektedir. Ayrıca, termal otellerin Bakanlık tarafından sunulan sağlık turizmi teşviklerinden faydalanmadıkları da görülmektedir. Pandemi öncesi, süreci ve sonrasında alternatif turizmin katkıları ele alındığında, alternatif turizmin pandemi öncesinde sağlık turizmine olumlu yönde katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır. Pandemi sürecinde ise tüm turizm türlerinin pandemiden olumsuz olarak etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca, alternatif turizmin kentin sağlık turizmine katkısının, pandemi öncesi ve sonrası ile farklılık göstermediği anlaşılmaktadır.

Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında Afyonkarahisar ilinde sağlık turizmini etkileyen faktörlere yönelik, ulaşım, iklim ve coğrafi konum ve doğal kaynaklar arasında bir farklılık bulunmadığı anlaşılmaktadır. Afyonkarahisar ilinin de yararlandığı bölgesel havaalanında uluslararası direkt uçuşların yalnızca yaz döneminde bulunması ve diğer dönemlerde gerçekleşen aktarmalı uçuşların ise belli günlerde ve saatlerde yapılmasının kentin sağlık turizmini olumsuz şekilde etkilediği görülmektedir. Kentte ulaşılabilirliğinin kolay olması, termal turizm için elverişli iklim koşullarının olması, nicelik ve mineral bakımından zengin termal kaynakların bulunmasının ise kentin sağlık turizmini olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Ancak, pandemi sonrasında görülen enflasyon artışı, deprem, savaş gibi diğer etkenlerin ülkenin ve kentin sağlık turizmini olumsuz yönde etkilediği anlaşılmaktadır. Daha sonra SWOT Analizi yapılmıştır. Böylece, Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi alanında güçlü ve zayıf yönleri ile fırsat ve tehditleri ortaya çıkarılmıştır.

Güçlü Yönler

Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasına ilişkin sağlık turizmi açısından güçlü yönleri şunlardır:

1. Sıcaklık seviyesi yüksek, mineral ve nicelik bakımından zengin termal kaynakları vardır.
2. İç turizm potansiyeli ve yurt içi tanınırlığı yüksektir.
3. Kültür, tarih, inanç ve spor turizmi gibi alternatif turizm türleri mevcuttur.
4. Kavşak şehir olması ve büyük kentlere yakınlığı nedeniyle kolay erişilebilir bir şehirdir.
5. Pek çok uluslararası festivale (gastronomi, klasik ve jazz müzik festivalleri) ve yarışmaya (dünya motoroks şampiyonası) ev sahipliği yapmaktadır.
6. Çekici doğal güzelliklere sahiptir.
7. Termal turizm için elverişli iklim koşullarına sahiptir.
8. Dünya genelinde mermer alanında tanınırlığı yüksektir.
9. Müşteri memnuniyet oranı ve devamlı müşteri sayısı yüksek konaklama tesisleri mevcuttur.
10. Yüksek kalite ve standartlarda hizmet veren pek çok 5 yıldızlı termal otele sahiptir.
11. Bölgesel havaalanına yakındır.
12. Termal turizm hizmetinden 12 ay boyunca faydalanılmaktadır.
13. Ülke genelinde geniş çaplı hizmet veren fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezlerinden biri Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi bünyesinde yer almaktadır.
14. Termal oteller pandemi süreci şartlarına kolayca uyum sağlamış ve ivedilikle önlem almışlardır.

Zayıf Yönler

Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasına ilişkin sağlık turizmi açısından zayıf yönleri şunlardır:

1. Uluslararası tanıtım faaliyetleri yalnızca termal turizm işletmesine yönelik yapıldığından kentin uluslararası tanınırlığı yetersizdir.
2. Aktarmasız yurtdışı uçuşları, gurbetçilere yönelik ve yalnızca yaz aylarında gerçekleştirilmektedir.
3. Termal otellerde, genel olarak yalnızca wellness hizmeti uygulanmaktadır. Fizik, tedavi ve rehabilitasyon hizmeti verilmemektedir.
4. Kent içinde ve etrafında yeterli seviyede Türkçe ve İngilizce tanıtım ve yönlendirme tabelaları bulunmamaktadır.
5. Yerel yönetim ve diğer paydaşlarla termal turizm alanında ortak çalışmalar yapılmamaktadır.
6. Termal otellerin tamamına yakını sağlık turizmi teşviklerinden faydalanmamaktadır.
7. Termal otellerde yabancı dil bilen personel sayısı yeterli düzeyde değildir.
8. Termal turizm uygulamaları medikal turizm ile entegre edilmemektedir.
9. Termal otellerin yurt dışı sağlık kurumları ve sigorta şirketleri ile anlaşmaları bulunmamaktadır.
10. Uluslararası sempozyumlar (termal/mermer v.b. alanında) yaygın olarak düzenlenmemektedir.

Fırsatlar

Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasına ilişkin sağlık turizmi açısından fırsatları şunlardır:

1. Hastane ve termal otel sayısı sürekli artmaktadır.
2. Afyonkarahisarlı gurbetçiler tatillerinin bir bölümünü termal otellerde gerçekleştirmektedir.
3. Turizm şirketlerinin sunduğu paket turlar kapsamında, kente termal turizm amaçlı ziyaretler gerçekleşmektedir.
4. Dünya genelinde pandemi sonrasında sağlığa verilen önem daha fazla artmıştır. Bu nedenle termal sağlık turizmi daha çok önem kazanmıştır.
5. Kentte, güvenli turizm sertifikasına sahip olan termal otelleri mevcuttur.

Tehditler

Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasına ilişkin sağlık turizmi açısından tehditleri şunlardır:

1. Ülke genelinde yürütülen tanıtım çalışmaları, çoğunlukla farklı turizm kentlerine ve çeşitlerine yöneliktir.
2. Termal kaynakların aşırı, amaçsızca ya da farklı alanlarda (elektrik üretimi, ısınma ve seralar gibi) kullanımı kaynak israfına neden olmaktadır.
3. Olası ya da süregelen ulusal ya da uluslararası ekenomik kriz, savaş, doğal afet, salgın hastalık ve su kıtlığı kentin sağlık turizmi için tehdit oluşturmaktadır.
4. Deprem açısından riskli bir bölgededir.
5. Kuraklık, iklim değişikliği ve küresel ısınma

gibi nedenlerle kentte kar ve yağmurun mevsimsel dağılımlarında eskiye oranla azalma meydana geldiğinden, termal kaynaklar beslenememektedir.

6. Termal suların reenjeksiyonu yapılamamakta veya bilinçsizce uygulanmaktadır.

7. Termal sağlık konusunda Kütahya, Denizli ve Yalova gibi rakip kentlere yakın konumdadır.

8. Termal otellerde bireysel kullanıma yönelik hizmetler çok fazla sunulmadığından, pandemi gibi aniden ortaya çıkan / çıkacak durumlarda, termal oteller hizmet verememekte ya da sınırlı sayıda hizmet sunmaktadır.

TARTIŞMA

Literatür incelendiğinde Afyonkarahisar ilinde sağlık turizmine yönelik literatür taraması ya da doküman analizi şeklinde ortaya konan birtakım çalışmaların olduğu görülmektedir. Ancak betimsel analiz ya da SWOT analizi kullanılarak yapılan güncel çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca, literatürde Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında sağlık turizmi potansiyelini ortaya koyan herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Çelik tarafından 2009 yılında tamamlanan "Afyonkarahisar'da Uluslararası Termal Turizm Destinasyonu Oluşturma Potansiyelinin Analizi" adlı doktora tezi çalışmasında, Afyonkarahisar ilinin uluslararararası termal turizm pazarına yönelik sahip olduğu kaynaklar değerlendirilmiştir. Mülakat formları, çeşitli platformlar, dernek üyeleri, resmi dairelerde çalışan kişiler, bilim adamları ve yöneticilerden elde edilen veriler ile Afyonkarahisar'ın uluslararası turizm arzına yönelik potansiyeli Crouch - Ritchie destinasyon rekabeti modeli ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, karşılaştırmalı üstünlükler, rekabetçi üstünlükler, niteliksel belirleyenler, destinasyon yönetimi, temel kaynak ve çekicilikler başlıkları altında genel ve yöresel bazlı birtakım sonuçlara ulaşılmıştır. Araştırma sonucuna göre, Afyonkarahisar ilinin uluslararası termal turizm destinasyonu olmasının yanında, geliştirilecek çok yönlü uygulamalar sayesinde farklı pazar bölümlerinin beklentilerini karşılayacak nitelikte bütün bir turizm pazarına yönelmesi gerekliliği ortaya konulmuştur. (31). Bu çalışma, sürdürülebilir turizm destinasyonu olgusunu yakalayamamış turizm destinasyonlarının geliştirilmesine rehberlik etmesi bakımından önem taşımaktadır. Ancak, katılımcıların görüşlerini kapsamlı olarak analiz ederek turizm politikalarına ışık tutacak güncel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özgen tarafından 2011 yılında tamamlanan "Termal Turizm Açısından Afyonkarahisar İlinin SWOT Analizi ile Değerlendirmesi" adlı yüksek lisans tez çalışmasında, Afyonkarahisar ilinde faaliyet gösteren termal tesis çalışanlarına anket uygulamıştır. Katıılımcıların görüşleri SWOT Analizi ile değerlendirilmiştir. Böylece, Afyonkarahisar ilinin termal turizme yönelik güçlü ve zayıf yönleri, fırsatları ve tehditleri ortaya konulmuştur. Anket iki bölümden oluşmaktadır. Anketin ilk bölümünde katılımcıların demografik özelliklerine ait kapalı uçlu sorular yer alırken, ikinci bölümde ise beşli likert tipi ölçek kullanılmıştır. 2011 yılına ait olan bu tez çalışmasında, katılımcılar standartlaştırılmış sorular için sunulan 5 seçenekten birini işaretleyerek sorulara yanıt vermişlerdir (32). İlgili çalışma yeni çalışmalara ışık tutacak niteliktedir. Ancak, Afyonkarahisar ilinin termal turizm potansiyelini sağlık turizminin tüm bileşenleri ile birlikte kapsamlı şekilde ortaya koyacak verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu veriler, standartlaştırılmış soruların yanında açık uçlu sorulara da yer veren, yarı yapılandırılmış görüşme tekniğini kullanan güncel çalışmalar ile elde edilebilir. Çalış ise 2022 yılında tamamladığı "Afyonkarahisar Termal Turizm Sektöründe Destinasyon Yönetimi ve Pazarlaması Çabaları Üzerine Bir Değerlendirme" adlı yüksek lisans tez çalışmasında termal turizm işletmelerinin orta ve üst düzey yöneticileri ile yarı yapılandırılmış mülakat yöntemi ile görüşmeler gerçekleştirmiştir. Elde edilen veriler sonucunda, Afyonkarahisar ilinin termal turizm konusunda güçlü ve zayıf yönlerine değerlendirilmiş ancak fırsatlar ve tehditlerine ilişkin herhangi bir bilgi verilmemiştir. Çalışma kapsamında termal turizm sektörüne ilişkin geçmiş dönemlerde alınan kararlar, yapılan yatırımlar ve mevcut durum analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, Afyonkarahisar'ın destinasyon yönetimine ilişkin atılacak adımlar tespit edilmiştir (33). İlgili çalışma, termal turizm destinasyonlarının markalaşma sürecinde izleyecekleri adımlar için yol gösterici niteliktedir. Ancak, Afyonkarahisar ilinin sağlık turizmi potansiyelini, sağlık turizminin tüm bileşenleri ile birlikte ortaya koyacak yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Terzier tarafından 2023 yılında yürütülen bu araştırmada, Afyonkarahisar ilinin Covid 19 pandemi öncesi, süreci ve sonrasında sağlık turizmi potansiyeli ortaya çıkarılmıştır. Araştırma sonucunda elde edilen veriler kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Bu nedenle, bu araştırma yeni araştırmalara ve sağlık turizmi politikalarına rehberlik etmesi bakımından oldukça önemlidir. Araştırma kapsamında, Afyonkarahisar ilinde faaliyet gösteren 5 yıldızlı termal otellerin üst düzey yöneticileri ile yarı yapılandırılmış mülakat yapılmıştır. İlk olarak, araştırma kapsamında elde edilen veriler kodlanmıştır. Ardından bu kodlar, kategorilere ve temalara dönüştürülerek betimsel analiz yöntemi ile analiz edilmiştir. Daha sonra, elde edilen veriler ile SWOT analizi yapılmıştır. Böylece, kentin sağlık turizm alanında güçlü ve zayıf yönleri ile tehdit ve fırsatları güncel veriler ile ortaya konulmuştur. Araştırma sonuçlarına göre, kentin termal turizm için gerekli altyapı ve pek çok olanağa (mineral ve nicelik bakımından zengin termal kaynaklar, kaliteli konaklama tesisleri, turizm çeşitliliği, kolay erişilebilirlik, ulaşım çeşitliliği, uygun iklim koşulları, doğal güzellikleri) sahip olmasına rağmen, uluslararası tanınırlığının düşük seviyelerde kaldığı görülmektedir. Bu nedenle, kentin uluslararası tanınırlığını ve termal turizm potansiyelini artırabilmek adına şu öneriler sunulmaktadır:

•Termal oteller tarafından bireysel olarak yürütülen tanıtım faaliyetleri, kentin uluslararası tanınırlığı için yeterli olmamaktadır. Bu faaliyetlerin kentte faaliyet gösteren tüm termal tesisler ve diğer paydaşlarla işbirliği içerisinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

• Termal tesisler ile sağlık turizmi yetki belgesine sahip sağlık kuruluşları arasında, termal turizm ve medikal turizm işbirliğine dayalı protokoller imzalanmalı ve ortak çalışmalar yürütülmelidir.

• Termal otellerde wellness hizmetinin yanında fizik tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin verilebilmesi için termal otel yöneticileri gerekli altyapı çalışmalarını tamamlamalıdır. Bu hizmetin sunulması için ihtiyaç duyulan akreditasyon süreçlerine ilişkin kolaylaştırıcı uygulamalar ilgili Bakanlık tarafından geliştirilmelidir.

• Ticaret Bakanlığı tarafından termal otel yöneticilerine sağlık turizmi teşvikleri hakkında bilgilendirme çalışmaları düzenlenmelidir. Termal oteller, yabancı dil ve sağlık turizmi eğitimi desteğinden faydalanmalı ve termal otellerde yabancı dil bilen personel sayısı yükseltilmelidir.

• Afyonkarahisar ili sağlık turizmi ve farklı turizm türleri için uygun hale getirilmelidir. Bunun için şehir merkezi ve çevresi Türkçe ve İngilizce tanıtım ve yönlendirme tabelaları ile donatılmalıdır.

• Termal otel yöneticilerinin yurtdışı sigorta şirketleri ve sağlık kuruluşları ile anlaşma yapmaları sağlanmalıdır.

• Kentte termal sağlık ve mermer alanı ile ilgili daha fazla uluslararası sempozyum düzenlenmelidir. Bu konuda, termal oteller ve diğer paydaşlar ile birlikte ortak çalışmalar yürütülmelidir.

• Termal kaynakların sürekliliğini ve sürdürülebilirliğini sağlamak için bu kaynakların elektrik üretimi, sera ve ısınma gibi farklı alanlarda kullanımı sınırlandırılmalıdır. Ayrıca, termal kaynakların gereksiz kullanımı ve aşırı tüketimi hakkında toplumsal bilinçlendirme çalışmaları yürütülmelidir.

• Kentte yeni yapılacak termal tesisler, pandemi ya da salgın hastalık gibi aniden oluşan durumları göz önünde bulundurarak inşa edilmelidir. Mevcut oteller de bu olasılıkları dikkate alarak faaliyet alanlarını revize etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Özsarı SH, Karatana Ö. Sağlık Turizmi Açısından Türkiye'nin Durumu. J Kartal TR. 2013;24(2):136-44.

2. Cohen E. Medical Tourism in Thailand. AU-GSB e-Journal. 2008;1(1):24-37.

3. Reddy SG, York VK, Brannon LA. (2010). Travel for treatment: students' perspective on medical tourism. IJTR. 2010;12:510-22.

4. Özkan ME. Sağlık Turizmi Kapsamında Türkiye'nin Medikal Turizm Potansiyeline Yönelik Bir Değerlendirme. Turizm Ekonomi ve İşletme Araştırmaları Dergisi. 2019;1(1): 50-64.

5. Alp G. Medikal Turistler Tarafından En Çok Tercih Edilen Medikal Turizm Destinasyonları ve Karşılaştırmaları. JTTR. 2021;19:47-79.

6. Erdoğan E, Aklanoğlu F. Termal Turizm ve Afyon – Gazlıgöl Örneği. e- journal of New World Sciences Academy. 2008;3(1):83-92.

7. Üzümcü TP, Çimen S. Kocaeli Sağlık Turizmine Yönelik Nitel Bir Çalışma. IJTEBS. 2019;3(2):97-116.

8. Edinsel S, Adıgüzel O. Türkiye'nin Sağlık Turizmi Açısından Son Beş Yıldaki Dünya Ülkeleri İçindeki Konumu ve Gelişmeleri. Çankırı Karatekin Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2014;4(2):167-190.

9. Mueller H, Kaufmann EL. Wellness tourism: Market analysis of a special health tourism segment and implications for the hotel industry.JVM. 2001;7(1):5–17.

10. Küresel Wellness Enstitüsü. Global wellness economy monitor. Erişim Adresi: https://globalwellnessinstitute.org/industry-research/2022-global-wellness-economy-country-rankings/, Erişim tarihi: 10.10.2024.

11. Kördeve MK. Sağlık Turizmine Genel Bir Bakış ve Türkiye'nin Sağlık Turizmindeki Yeri. USAYSAD. 2016;2(1):51-62.

12. Şahin UÖ, Şahin M. Türkiye'de sağlık turizminin potansiyeli ve geleceği: SWOT analizi. Journal Of Awareness. 2018;3(5):287-300.

13. Dursun K, Sormaz Ü, Pekerşen, Y. Geriatri Turizmine Kavramsal Bir Bakış. IJOTADS. 2022;1(1):1-11.

14. Ankaya FÜ, Aslan BG. Engelli Turizm Potansiyelinin Değerlendirilmesi: Dünya ve Türkiye Örnekleri. UCBAD. 2020;3(2):52-7.

15. Zengin B, Eryılmaz, B. Bodrum Destinasyonunda Engelli Turizm Pazarının Değerlendirilmesi. IJEAS. 2013;6(11):51-74.

16. Heyer KC. The ADA On The Road: Disability Rights in Germany. Law & Social Inquiry. 2002;27(4):723-62.

17. Shaw G, Coles T. Disability, holiday making and the tourism industry in the UK: a preliminary survey. Tourism Management. 2004;25(3):397-403.

18. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Sağlık Turizmi El Kitabı. https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR,1117/saglik-turizmi-el-kitabi-2012.html, Erişim Tarihi: 22.10.2024.

19. Zengin B, Eryılmaz B. Bodrum Destinasyonunda Engelli Turizm Pazarının Değerlendirilmesi. IJEAS. 2013;6 (11):51-74.

20. Akalın H. Sosyal Girişimciliğin Sosyal Hizmet Alanındaki Temsili: Yades Projesi Örneği. Toplumsal Politika Dergisi. 2020;1(1):27-44.

21. Dursun K, Sormaz Ü, Pekerşen Y. Geriatri Turizmine Kavramsal Bir Bakış. IJOTAS. 2022;1(1):1-11.

22. Sharma A., Bhawna V, Ahlawat J, et all. Impact of COVID19 outbreak over Medical Tourism. IOSR - JDMS. 2020;19(5):56-8.

23. Sarman A, Sarman, E. The Effect of Covid-19 Pandemic on Health Tourism. JATOR. 2021;2(2):117-24.

24. Küresel Wellness Enstitüsü. A Decade of Wellness Tourism: First-Ever Compilation of 10+ Years of Market Data. Erişim Adresi: https://globalwellnessinstitute.org/global-wellness-institute-blog/2024/03/25/a-decade-of-wellness-tourism-first-ever-compilation-of-10-years-of-market-data/, Erişim tarihi: 02.03.2025.

25 Bağçı E, Uzun C, Bostan, A. Covid-19 ve Sağlık Turizmi. Journal of Awareness. 2020;5(3):331-48.

26. Kabacık M. (2021). Covid 19 Pandemisinin Türkiye Sağlık Turizmine Etkileri. JOTAGS. 2021;5: 464-476**.**

27. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı. Konaklama İstatistikleri. https://yigm.ktb.gov.tr/TR-201120/konaklama-istatistikleri.html, Erişim Tarihi: 02.03.2025.

28. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı. İşletme Bakanlık Belgeli Tesis Konaklama İstatistikleri. https://yigm.ktb.gov.tr/TR-201121/isletme-bakanlik-belgeli-tesis-konaklama-istatistikleri.html, Erişim Tarihi: 27.10.2024.

29. Akdemir AB, Kılıç A. Nitel makalelerin yöntem analizi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2021; 8(2):486-502.

30. Balcı A. Sosyal bilimlerde araştırma: Yöntem, teknik ve ilkeler. 16ncı Baskı, Ankara, Türkiye: Pegem Akademi, 2022:1-420.

31. Çelik S. Afyonkarahisar'da Uluslararası Termal Turizm Destinasyonu Oluşturma Potansiyelinin Analizi. Doktora Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, İşletme Anabilim Dalı, 2009.

32. Özgen Ü. Termal Turizm Açısından Afyonkarahisar İlinin SWOT Analizi ile Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Turizm İşletmeciliği ve Otelcilik Anabilim Dalı, 2011.

33. Çalış H. Afyonkarahisar Termal Turizm Sektöründe Destinasyon Yönetimi ve Pazarlaması Çabaları Üzerine Bir Değerlendirme. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Turizm İşletmeciliği Anabilim Dalı, 2022.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:365-370/Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

İNTRAOPERATİF MÜZİK TERAPİSİNİN İNTRAOPERATİF ANALJEZİK VE SEDATİF TÜKETİMİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE EFFECTS OF INTRAOPERATIVE MUSIC THERAPY ON INTRAOPERATIVE ANALGESIC AND SEDATIVE CONSUMPTION

Bilal Atilla BEZEN, Kamil TAŞKAPILI, Elif DOĞAN BAKI, Elif BÜYÜKERKMEN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, diz protezi ameliyatı sırasında uygulanan müzik terapisinin hastaların anksiyete ve ağrı seviyelerine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu prospektif, randomize, kontrollü çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu onayı sonrası, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi anesteziyoloji ve reanimasyon bölümünde gerçekleştirildi. Spinal anestezi altında elektif diz protezi ameliyatı uygulanan 42 hasta, müzik grubu (Grup M, n=21) ve kontrol grubu (Grup K, n=21) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup M, operasyon sırasında Türk klasik müziği dinlerken, Grup K yalnızca ameliyathane ortam seslerine maruz kaldı. Hastaların anksiyete seviyeleri Beck Anksiyete Ölçeği ile preoperatif ve postoperatif dönemde ölçüldü. İntraoperatif sedasyon, OAA/SS ile ağrı ise VAS skorları ile değerlendirildi ve intraoperatif midazolam ve fentanil gereksinimleri kaydedildi.

BULGULAR: Grup M, intraoperatif dönemde Grup K'ya göre daha az miktarda midazolam gereksinimi gösterdi (p=0,002). Grup M'de fentanil ihtiyacı olan hasta sayısı daha az olmasına rağmen, fentanil kullanım miktarı gruplar arasında benzer bulundu (p=0,891). Postoperatif dönemde Grup M'nin anksiyete skorları Grup K'ya göre anlamlı şekilde düşük bulundu (p=0,003). Grup M'de nabız değerleri operasyon sırasında ve sonrasında tekrarlayan ölçümlerde daha düşük seyretti (p<0,05).

SONUÇ: İntraoperatif müzik terapisi, spinal anestezi altında uygulanan diz protezi ameliyatlarında analjezik kullanılan hasta sayısını ile ek sedatif ajan ihtiyacını düşürmek için etkili bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELER: Anksiyete, Müzik terapi, Spinal anestezi, Diz protezi, Sedasyon, Analjezi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the effect of music therapy on patients' anxiety and pain levels during knee replacement surgery.

MATERIAL AND METHODS: This prospective, randomized, controlled study was performed at the Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University "Department of Anesthesiology and Reanimation After approval was obtained from the Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University Ethics Committee. Forty-two patients who underwent elective knee replacement surgery under spinal anesthesia were divided into two groups: music group (Group M, n=21) and control group (Group K, n=21). Group M listened to Turkish classical music during the operation, while Group K was exposed only to operating room ambient sounds. Anxiety levels of the patients were measured preoperatively and postoperatively with the Beck Anxiety Inventory (BAI) Intraoperative sedation was assessed with OAA/SS and pain was assessed with VAS scores, and intraoperative midazolam and fentanyl requirements were recorded.

RESULTS: Group M required less amount of additional sedative during the intraoperative period than Group K (p=0.002). Although the number of patients that required additional fentanyl was less in Group M, the amount of fentanyl use was similar between the groups (p=0.891). In the postoperative period, anxiety scores of Group M were significantly lower than Group K (p=0.003). Pulse rate values were lower in Group M during and after the operation.

CONCLUSIONS: Intraoperative music therapy is an effective method to reduce the number of patients using analgesics and the need for additional sedative agents during knee replacement surgery performed under spinal anesthesia.

KEYWORDS: Anxiety, Music therapy, Spinal anesthesia, Knee prosthesis, Sedation, Analgesia.

Geliş Tarihi / Received: 25.12.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 08.05.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bilal Atilla BEZEN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı
E-mail: drbilalatilla@gmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3435-9690, 0000-0003-4176-0201, 0000-0002-3861-8442, 0000-0001-9644-2185
Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (06.11.2020/487).

INTRODUCTION

The noise level in operating rooms is typically range between 70 and 80 dB, and noise levels above 80 dB have been found to be harmful to operating room staff and patients (1,2). Noise levels can vary between 95 and 106 dB due to the instruments used in orthopedic operating rooms (3,4). Prolonged exposure to high noise levels in such environments can cause anxiety and pain (1,4). Nowadays, non-pharmacological methods such as hypnosis, acupuncture and music therapy are also used in the perioperative period for anxiety and pain in addition to pharmacological treatment options (5). Music therapy is an effective non-pharmacological treatment option since it is painless, safe, cost-effective , and quick to implement. It also has the added benefits of being a soothing technique that can reduce anxiety and stress (6).

In most studies conducted with awake patients using music therapy, anxiety was observed to decrease in the perioperative period (7,8). In addition to its anxiolytic and sedative effects, it shortens the postoperative recovery period and reduces analgesic consumption (9).

The purpose of this study was to investigate the effect of music therapy on patients' anxiety and pain levels during knee replacement surgery under spinal anesthesia.

MATERIALS AND METHODS

The study comprised 42 patients who were 45 years of age or older, in the American Society of Anesthesiologists(ASA) I–III risk groups, and scheduled for elective knee replacement surgery under spinal anesthesia. Patients who had contraindications for spinal anesthesia, a history of psychiatric illness or substance abuse, hearing impairment, refusal to wear headphones, or an aversion to instrumental Turkish Classical Music were excluded from the study.

After obtaining written consent from the patients, the sealed envelope method was used to randomly divide them into two groups. The music group (Group M, n=21) consisted of patients who were exposed to instrumental Turkish Classical Music during the operation, while the control group (Group K, n=21) consisted of patients who were exposed to operating room sounds. Beck Anxiety Inventory (BAI) was applied to all patients in the preoperative preparation room before the operation. Each of the 21 questions on the scale has a score ranging from 0 to 3 (10) **(Table 1)**.

Table1: Beck Anxiety Score

		Not at all	Mildly but it didn't bother me much.	Moderately- it wasn't pleasant at times.	Severely- it bothered me a lot.
1	Numbness or tingling	(0)	(1)	(2)	(3)
2	Feeling Hot	(0)	(1)	(2)	(3)
3	Wobbliness in legs	(0)	(1)	(2)	(3)
4	Unable to relax	(0)	(1)	(2)	(3)
5	Fear of worst happening	(0)	(1)	(2)	(3)
6	Dizzy or lightheaded	(0)	(1)	(2)	(3)
7	Heart pounding/racing	(0)	(1)	(2)	(3)
8	Unsteady	(0)	(1)	(2)	(3)
9	Terrified or afraid	(0)	(1)	(2)	(3)
10	Nervous	(0)	(1)	(2)	(3)
11	Feeling of choking	(0)	(1)	(2)	(3)
12	Hands trembling	(0)	(1)	(2)	(3)
13	Shaky/unsteady	(0)	(1)	(2)	(3)
14	Fear of losing control	(0)	(1)	(2)	(3)
15	Difficulty in breathing	(0)	(1)	(2)	(3)
16	Fear of dying	(0)	(1)	(2)	(3)
17	Scared	(0)	(1)	(2)	(3)
18	Indigestion	(0)	(1)	(2)	(3)
19	Faint/lightheaded	(0)	(1)	(2)	(3)
20	Face flushed	(0)	(1)	(2)	(3)
21	Hot/cold sweats	(0)	(1)	(2)	(3)

Spinal anesthesia with 0.5% heavy bupivacaine was applied to both groups under aseptic conditions after standard anesthesia monitoring (non-invasive arterial pressure, ECG and SpO2) in the operating room. Lower extremity motor muscle strength loss was assessed with the Bromage scale, and sensory evaluation was assessed with the dermatomal pinprick test. Operation was initiated in patients with Bromage scale score 3 (no hip, knee and ankle joint movement) and sensory loss reaching the T12 dermatome level. After deciding on the suitability of spinal anesthesia, all patients were oxygenated with a nasal cannula at a flow rate of 2L.min- before the operation began. Group M patients were made to listen to instrumental Turkish Classical Music (https://www.youtube.com/watch?v=E_5vi-J-djbc) from an Moving Picture Experts Group Layer-3 Audio (mp3) device using headphones covering the entire ear. The music volume was adjusted to a level that patients felt comfortable with under the supervision of the researcher and continued throughout the operation.

Intraoperative sedation was assessed using the "Observer's Assessment of Alertness/Sedation

Scale (OAA/SS)" **(Table 2)** (11). Just before the operation, all patients were administered 0.01-0.02 mg.kg- midazolam for sedation. Sedation was targeted to achieve an OAA/SS score of 4-5 throughout the surgery, and additional sedation was applied accordingly if necessary. Hemodynamic data and OAA/SS values of the patients were recorded intraoperatively at 15 minute intervals. The presence of pain was monitored using a visual analog scale (VAS) (0=no pain, 10=very severe pain) and 0.5 µg.kg- fentanyl was administered as an additional analgesic if the intraoperative VAS score was 4 or higher. It was recorded whether additional analgesia or sedation was administered during the operation. Postoperative hemodynamic data, pain and anxiety scores were recorded in the postoperative anesthetic care unit.

Table 2: Observer's assessment of alertness/sedation scale (OAA/SS)

Score	Degree of sedation
1	Does not respond to painful trapezius squeeze
2	Responds only after mild prodding or shaking
3	Responds only after name is called loudly, repeatedly both
4	Responds lethargically to name spoken in normal tone
5	Responds readily to name spoken in normal tone

Ethical Committee

This prospective randomized controlled trial was performed at the Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University Department of Anesthesiology and Reanimation, after approval from the Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University Ethics Committee (date: 06.11.2020, decision no: 487).

Statistical Analysis

The statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 20. The data were presented as mean±SD or median (min-max), and ratio. Kolmogorov-Smirnov test, skewness kurtosis values and histogram were used to assess the variables' conformance to the normal distribution. Continuous variables were compared using the Mann Whitney U or Student T test, while categorical variables were compared using the Chi-square test. The intra-group comparison was done using the Paired Samples T test. A result of $p<0.05$ was deemed statistically significant. G-Power 3.1.9.2 package program was used to determine the number of observations. The sample size was determined as 42 using the Beck Anxiety Inventory (BAI) scores in the study of Zamanifar et al. (12) as a reference (music group: 39.74±8.45, control group: 51.37±9.58) at a minimum sample size of 95% power and an error level of $\alpha = 0.01$.

RESULTS

Three patients-two from Group M and one from Group K-were eliminated from the study because they were moved to general anesthesia during the procedure, out of the 42 patients who were included in it. Statistical analysis was performed on 39 patients **(Figure 1)**.

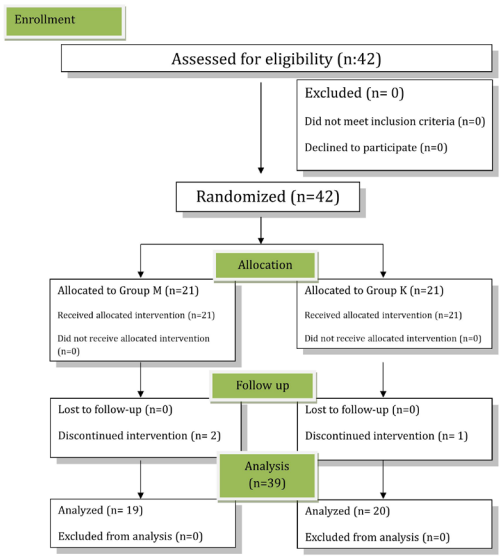


Figure 1: Consort diagram

There were no significant difference between the groups in the demographic data (gender, age, body mass index, ASA scores and presence of comorbidity) **(Table 3)**.

Table 3: Demographic data of patients

	Group M (n=19)	Group C (n=20)	Total (n=39)	p
Gender, F/M, n	16/3	15/5	31/8	0.476*
Age, year	63.26±10.27	64.4 ±10.21	64.09±10.89	0.347€
BMI, weight/height²	30.47 (26.67-44.44)	31.21 (24.97-39.06)	30.48 (24.97-44.44)	0.214#
ASA Scores, n (%)				0.796*
I	1 (5.3)	2 (10)	3 (7.7)	
II	13 (68.4)	14 (70)	27 69.2)	
III	5 (26.3)	4 (20)	9 (23.1)	
Comorbidity, presence/absence, n, (%)	16 (84.2)/ 3 (15.8)	18 (90)/ 2 (10)	34 (87.2)/ 5 (12.8)	0.589*

Data are expressed as number of patients (%), mean ± SD (standard deviation), median (minimum-maximum).

#Mann Whitney U, *Chi Square, €Student T-test

The number of patients who received additional analgesic was considerably lower in Group M than in Group K (p=0.016), but there was no sig-

nificant difference between the groups in terms of the number of patients who received sedation (p=0.136). While less amount of additional midazolam was given in Group M, the amount of fentanyl given was similar in both groups (p=0.002, p=0.891 respectively) **(Table 4)**.

Table 4: Comparison of Sedation and Analgesia Requirements and Other Data Between Groups

	Group M (n=19)	Group C (n=20)	Total (n=39)	p
Additional sedation usage presence/absence, n, (%)	17 (89,5) / 2 (10,5)	20 (100)/ 0	37 (94,9) / 2 (5,1)	0,136*
Additional analgesic usage, presence/absence, n, (%)	7 (36,8) / 12 (63,2)	15 (75) / 5 (25)	22 (56,4)/ 17 (43,6)	**0,016***
Midazolam, mg	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	**0,002#**
Fentanyl, µg	100 (50-100)	100 (50-150)	100 (50-100)	0,891#
Duration of operation, minute	120 (90-200)	95 (75-200)	120 (75-200)	0,687#
Length of hospitalization, day	7 (7-14)	8 (4-14)	7,5 (4-14)	0,923#

Data are expressed as number of patients (%),median (minimum-maximum).

#Mann Whitney U, *Chi Square Test

The median duration of operation was 120 minutes in Group M and 95 minutes in Group C. The median length of hospitalization was 7 days in Group M and 8 days in Group C. There was no significant difference in these two parameters between the groups (p=0.687, p=0.923, respectively), Table 4. Besides, there was no significant difference between the groups in terms of duration of operation and length of hospital stay (p=0,687, p=0,923, respectively).

Although both groups' mean arterial pressure(-MAP) values were comparable, Group M's pulse rate values were consistently lower than Group K's, with the exception of T1**(Figure 2 and 3)**.

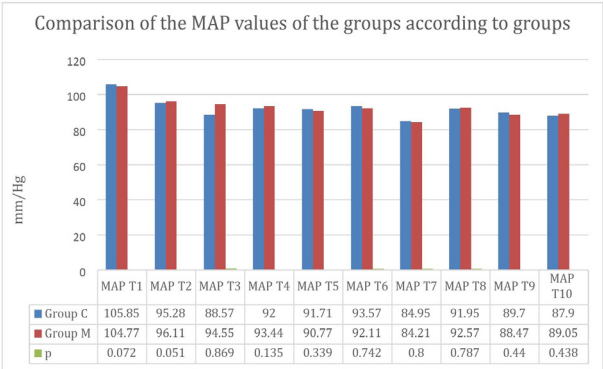


Figure 2: Comparison of the MAP values of the groups according to groups
Student T-testMAP: Mean Arterial Pressure
T1:preoperative, T2: 15th minute of surgery, T3:30th minute of surgery, T4:60th minute of surgery, T5:90th minute of surgery, T6:120th minute of surgery, T7:end of surgery, T8:arrival PACU, T9:15th minute of PACU, T10:30th minute of PACU

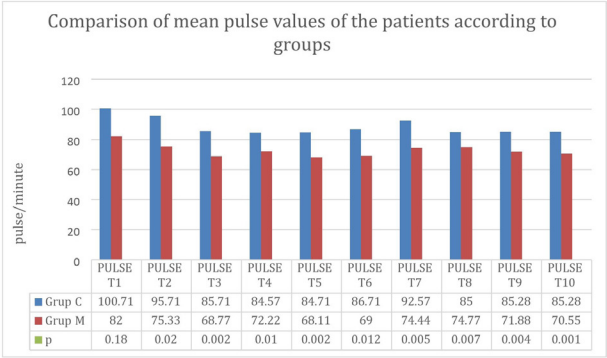


Figure 3: Comparison of mean pulse values of the patients according to groups
Student T-test,63, T1:preoperative, T2: 15th minute of surgery, T3:30th minute of surgery, T4:60th minute of surgery, T5:90th minute of surgery, T6:120th minute of surgery, T7:end of surgery, T8:arrival PACU, T9:15th minute of PACU, T10:30th minute of PACU

When the intraoperative OAA/SS scores of the patients were evaluated, the OAA/SS scores at 30 minutes and 60 minutes of surgery were significantly lower in Group M compared to Group K (p=0.021, p=0.009 respectively) **(Table 5)**.

Table 5: Comparison of OAA/SS values of patients according to the groups

	Group M (n=19)	Group C (n=20)	p#
OAA/SS T15	4 (4-5)	4 (4-5)	0.258
OAA/SS T30	4 (3-5)	4 (3-5)	**0.021**
OAA/SS T60	4 (4-5)	4 (3-5)	**0.009**
OAA/SS T90	4 (4-5)	4 (3-5)	0.087
OAA/SS T120	5 (3-5)	4 (3-5)	0.475
OAA/SS T finish	5 (4-5)	5 (4-5)	0.113

Data are expressed as median (minimum-maximum).

#Mann Whitney U OAA/SS: Observers' Assessment of Alertness/Sedation Scale

VAS scores of the patients in PACU were similar in both groups **(Table 6)**. While there was no significant difference between the groups in the anxiety scores evaluated preoperatively (p=0.358), the anxiety scores evaluated postoperatively were significantly lower in Group M than in Group K (p=0.003, Table 6). Moreover when anxiety scores within the groups were compared, postoperative Beck anxiety levels were significantly lower in both groups compared to preoperative values (p<0.001, Table 6).

Table 6: Comparison of VAS Scores and BECK anxiety scores of patients according to groups

	Group M (n=19)	Group C (n=20)	p
VAS PACU enterance	3 (1-4)	3 (1-4)	0,792#
VAS PACU 15th min	3 (1-4)	4 (1-5)	0,411#
VAS PACU 30th min	3 (1-4)	4 (1-4)	0,496#
Preoperative BECK scores	16,36±5,20	17,90±5,05	0,358€
Postoperative BECK scores	9±4,60	13,80±4,75	**0,003€**
p@	**<0.001**	**<0.001**	

Data expressed as mean ± SD (standard deviation), median (minimum-maximum)

#Mann Whitney U, €Student T test, @Paired samples T test VAS: Visual Analog Scale PACU: Post Anesthesia Care Unit

DISCUSSION

Preoperative anxiety is a common condition with a rate of up to 80% (13). Music therapy is a non-invasive method that can be used to reduce anxiety (14). In our study, we applied the Beck anxiety scale to determine the preoperative anxiety levels of the patients and obtained a moderate level of anxiety in both groups. This result was consistent with the literature. Moreover we found that music therapy did not reduce the amount of additional analgesic consumed intraoperatively but did reduce the number of patients requiring analgesics.

In line with the findings of Lepage and colleagues, the amount of intraoperative midazolam required to achieve similar sedation levels was lower in Group M (15). Similarly, a study involving 117 patients undergoing elective inguinal hernia surgery demonstrated that music therapy effectively reduced anxiety, improved hemodynamic parameters after surgery (16). However, another study investigating the effects of music on preoperative anxiety found no significant changes in MAP or pulse rates, despite reductions in anxiety levels (17). Consistent with these findings, our study also showed no significant differences in MAP or preoperative pulse rates between the two groups. Nevertheless, intraoperative and postoperative heart rates were lower in Group M.

A study evaluating the effectiveness of music therapy in providing preoperative sedation using OAA/SS and bispectral (BIS) index measurements reported that the level of sedation increased and the BIS value decreased in the music group (18). In our study, we observed lower postoperative anxiety scores in the PACU compared to preoperative scores in both groups.

In a systematic review conducted by Do et al. on five studies in otolaryngological surgeries, it was found that music therapy reduced pain and anxiety scores (19). Another systematic review suggested that music therapy may be used to reduce preoperative anxiety, but it should be used with caution in postoperative pain management in patients without preoperative anxiety (20). In our study, both groups had moderate preoperative anxiety scores, and postoperative VAS scores were similar between the groups. However, we believe that music therapy reduced analgesic use in the intraoperative period.

As in the study by Patil et al., we did not find any difference in the amount of additional analgesic consumed intraoperatively (21). But music therapy reduced the number of patients that need for additional analgesic. In the study of Nilsson et al., they stated that intraoperative music reduces postoperative pain but we found similar postoperative pain scores (22). However, intraoperative fentanyl requirement was lower in the music group.

In conclusion, intraoperative music therapy decreased anxiety scores in patients under spinal anesthesia in the postoperative period and reduced the need for additional analgesic and sedative agents administered intraoperatively.

REFERENCES

1. Butterworth J, Mackey D, Wasnick JD, (edited by). Morgan&Mikhail's Clinical Anesthesiology. In: Cowles C. The operating room environment. Sixth Edition, Newyork: McGraw-Hill Education; 2018:48–9.

2. Hasfeldt D, Laerkner E, Birkelund R. Noise in the Operating Room What Do We Know? A Review of the Literature. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2010;25(6):380–6.

3. Simpson J, Hamer A. How Noisy are Total Knee and Hip Replacements? J Perioper Pract. 2017;27(12):292–5.

4. Holmes GB, Goodman KL, Hang DW, et al. Noise Levels of Orthopedic Instruments and Their Potential Health Risks. Orthopedics. 1996;19(1):35–7.

5. Wang R, Huang X, Wang Y, Akbari M. Non-pharmacologic Approaches in Preoperative Anxiety, a Comprehensive Review. Front Public Health. 2022;10:854673.

6. Umbrello M, Sorrenti T, Mistraletti G, et al. Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials. Minerva Anestesiol. 2019;85(8):886-98.

7. Wu PY, Huang ML, Lee WP, et al. Effects of music listening on anxiety and physiological responses in patients undergoing awake craniotomy. Complement Ther Med. 2017;32:56–60.

8. Wakim JH, Smith S, Guinn C. The Efficacy of Music Therapy. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2010;25(4):226–32.

9. Matsota P, Christodoulopoulou T, Smyrnioti ME, et al. Music's Use for Anesthesia and Analgesia. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2013;19(4):298–307.

10. Osman A, Hoffman J, Barrios FX, et al. Factor structure, reliability, and validity of the Beck Anxiety Inventory in adolescent psychiatric inpatients. J Clin Psychol. 2002;8;58(4):443–56.

11. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Peña N, et al. Monitoring sedation in critically ill patients. Eur J Anaesthesiol. 2006;23(8):649–53.

12. Zamanifar S, Bagheri-Saveh MI, Nezakati A, et al. The Effect of Music Therapy and Aromatherapy with Chamomile-Lavender Essential Oil on the Anxiety of Clinical Nurses: A Randomized and Double-Blind Clinical Trial. J Med Life. 2020;13(1):87–93.

13. Bansal T, Joon A. Preoperative anxiety-an important but neglected issue: A narrative review. The Indian Anaesthetists Forum. 2016;17(2):37.

14. Wakim JH, Smith S, Guinn C. The Efficacy of Music Therapy. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2010;25(4):226–32.

15. Lepage C, Drolet P, Girard M, et al. Music Decreases Sedative Requirements During Spinal Anesthesia. Anesth Analg. 2001;93(4):912–6.

16. Kavak Akelma F, Altınsoy S, Arslan MT, Ergil J. Effect of favorite music on postoperative anxiety and pain. Anaesthesist. 2020;69(3):198–204.

17. Wang SM, Kulkarni L, Dolev J, Kain ZN. Music and Preoperative Anxiety: A Randomized, Controlled Study. Anesth Analg. 2002;94(6):1489–94.

18. Ganidagli S, Cengiz M, Yanik M, Becerik C, Unal B. The Effect of Music on Preoperative Sedation and the Bispectral Index. Anesth Analg. 2005;101(1):103–6.

19. Do K, Kawana E, Young K, Ching HH, Bigcas J. Effects of Music on Pain and Anxiety During Otolaryngology Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. OTO Open. 2024;19;8(4).

20. Sharkiya SH. The Effectiveness of Music Therapy in Reducing Perioperative Pain and Anxiety: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Perioper Care Oper Room Manag. 2024;34:100360.

21. Patil KN, Ghodki PG, Thombare SK. Impact of intraoperative music therapy on the anesthetic requirement and stress response in laparoscopic surgeries under general anesthesia. Ain-Shams Journal of Anaesthesiology. 2015;8(4):580.

22. Nilsson U, Unosson M, Rawal N. Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively. Eur J Anaesthesiol. 2005;22(2):96–102.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:371-376/Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

RETROGRAD İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEME İLE TEDAVİ EDİLEN FEMUR KIRIKLARININ ORTA-UZUN DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF MID-LONG TERM RESULTS OF RETROGRADE INTRAMEDULLARY NAILING IN FEMORAL FRACTURES

Ebubekir ERAVŞAR, İbrahim ÖZKAN, Ali GÜLEÇ, Bahattin Kerem AYDIN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Femur kırıkları dikkatli tedavi edilmesi gereken yaralanmalardır. Bu kırıklarda retrograd intramedüller çivileme ile kırığın minimal invaziv bir şekilde tedavi edildiği ve periosteal kan akımının daha iyi korunduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, retrograd intramedüller çivileme ile tedavi edilen femur kırığı hastalarının orta ve uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada femur kırığı nedeniyle retrograd çivileme yapılan ve minimum 2 yıllık takipleri olan 86 hasta incelendi. Hastaların demografik verileri, takip süreleri, kırıklarının karakteri, çekilen röntgenleri, kırık kaynama oranları ve komplikasyonlar incelendi. Hastaların son takiplerinde alınan karşı tarafa göre hareket açıklığı kayıpları ve son grafilerinde gözlenen koronal ve sagital açılanmaları ve bacak uzunluk farkları incelendi. Son kontrol muayenelerinde ağrı ve fonksiyonel değerlendirmeler adına visual analog scale (VAS), Lower Extremity Functional Scale (LEFS) ve Tegner Lysholm Knee Score (TLKS) skorlamaları uygulandı.

BULGULAR: Karşı tarafa göre diz ekleminde olan ortalama fleksiyon kaybı 7 ± 9 derece, ekstansiyon kaybı ise 3 ± 5 derece olarak bulundu. Bacak uzunluk farkı ortalama 0,8 ± 1.1 cm idi. Hastalarda ortalama 4 ± 4 derece koronal ve 4 ± 3 derece sagital deformiteler gözlendi. LEFS skoru 69 ± 10, TLKS skoru ise 82 ± 19 olarak bulundu. Hastaların preoperatif VAS skoru 9 iken postoperatif VAS skoru 2'ye geriledi (p<0,0005). Hastaların %92'sinde kaynama elde edildi. Çok parçalı kırıklarda kaynama süresi daha uzun bulundu (p=0,044). Açık ve kapalı kırıklar arasında ise kaynama süresi açısından fark gözlenmedi (p=0,86).

SONUÇ: Retrograd intramedüller çivileme ile femur kırıklarının tedavisinde fonksiyonel sonuçlar tatmin edicidir. Ancak çok parçalı kırıkların kaynama süresi uzamaktadır ayrıca deformiteler ve bacak uzunluk farkları ise fonksiyonel sonuçları olumsuz etkilemektedir. Geniş hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalar, retrograd çivilemenin uzun dönem sonuçlarını daha iyi anlamak için gereklidir.

ANAHTAR KELİMELER: Çivi, Femur, İntamedüller, Retrograd.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Femoral fractures require careful treatment, with retrograde intramedullary nailing being a minimally invasive method that preserves periosteal blood flow. This study evaluates the mid-to-long term outcomes of femoral fracture patients treated with retrograde intramedullary nailing.

MATERIAL AND METHODS: In this retrospective study, 86 patients who underwent retrograde nailing for femoral fractures and had at least 2 years of follow-up were analyzed. Data on demographics, fracture characteristics, radiographs, union rates, and complications were examined. The range of motion (ROM) deficits in the contralateral limb, as well as coronal and sagittal malalignments and leg length discrepancies from final radiographs, were assessed. Pain and functional evaluations were done using the visual analog scale (VAS), Lower Extremity Functional Scale (LEFS), and Tegner Lysholm Knee Score (TLKS) during the final follow-up.

RESULTS: The average loss of flexion in the knee joint was 7 ± 9 degrees, and the loss of extension was 3 ± 5 degrees. The average leg length discrepancy was 0.8 ± 1.1 cm. Coronal deformity averaged 4 ± 4 degrees, and sagittal deformity averaged 4 ± 3 degrees. The LEFS score was 69 ± 10, and the TLKS score was 82 ± 19. The preoperative VAS score was 9, which decreased to 2 postoperatively (p<0.0005). Union occurred in 92% of patients. Healing time was longer in multi-part fractures (p=0.044), with no significant difference in healing time between open and closed fractures (p=0.86).

CONCLUSIONS: Retrograde intramedullary nailing provides satisfactory functional outcomes for femoral fractures. However, multi-part fractures result in prolonged healing times, and deformities and leg length discrepancies affect functional outcomes. Larger studies are needed to further assess the long-term results of retrograde nailing.ee replacement surgery performed under spinal anesthesia.

KEYWORDS: Nail, Femur, Intramedullary, Retrograde.

Geliş Tarihi / Received: 06.12.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 08.05.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir ERAVŞAR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı
E-mail: bekireravsar@gmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2940-604X, 0009-0008-9319-5682, 0000-0002-3110-0261, 0000-0002-0973-3249
Etik Kurul / Ethical Committee: Selçuk Üniversitesi Etik Kurulu (19.11.2024/583).

INTRODUCTION

Femoral fractures in young individuals typically occur due to high-energy traumas such as traffic accidents, whereas in elderly individuals, they usually result from low-energy traumas such as falls from standing height (1). If not treated properly, complications such as non-union, malunion, stiffness, and shortening may develop (2). Surgical options come to the forefront in treatment. The muscular structures and neurovascular formations around the femur are critical considerations during surgical interventions in this area. Injuries, particularly close to the distal femur, defined as the area distal to the femoral isthmus, can lead to potential movement limitations and reduced functional recovery due to their proximity to the knee joint.

Commonly used surgical methods include plating with internal fixation and intramedullary nailing. Plating can be performed as an open reduction with a large incision or minimally invasively with small incisions. Compared to plating, intramedullary nailing is thought to better preserve periosteal blood flow due to less soft tissue dissection (3). Intramedullary nailing, with its load-sharing characteristics, allows for early mobilization and generally yields highly successful healing outcomes. Although antegrade nailing is a commonly used method for femoral fractures, difficulties may arise in achieving reduction in fractures located in the distal femur. Therefore, the retrograde nailing technique emerges as a preferred option for managing distal femoral fractures (4).

This study aims to evaluate the mid-to-long term treatment outcomes of femoral fracture patients treated with retrograde intramedullary nailing at a university hospital where trauma patients are referred.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted at a university hospital, with necessary approvals obtained from the local ethics committee. The data for the study were retrospectively collected from the hospital and clinic archives. A total of 154 patients, aged 16-65, who underwent retrograde nailing for femoral fractures between 2009 and 2023, were identified from the hospital records. Thirty-five patients with bilateral femoral fractures or multiple fractures in the lower extremity were excluded. Additionally, 10 patients who had previously undergone surgeries such as arthroplasty or arthroscopy on the knee and 12 patients with pre-fracture knee osteoarthritis were excluded from the study. Eleven patients with a follow-up period of less than 24 months were also excluded. The remaining 86 patients were included in the analysis **(Figure 1)**. Of these, 54 were male, and 32 were female, with a mean age of 38.1 ± 15.5 months. The mean follow-up duration was 53.4 ± 27.9 months. Among the fractures, 53 were comminuted, and 33 were non-comminuted. Additionally, 14 patients had open fractures, while 72 had closed fractures.

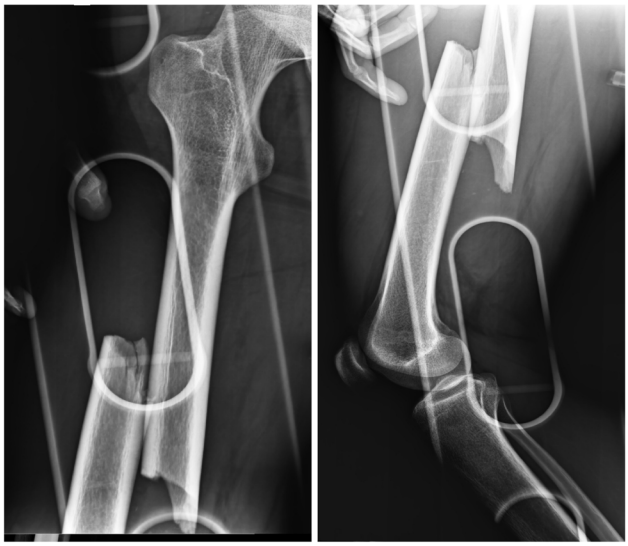


Figure 1: Fracture of femur

Sixty-one patients were operated on under general anesthesia, while 25 underwent the procedure with spinal or epidural anesthesia. All patients were positioned supine, with the knee flexed at 30-40°, during the surgery. A 2-4 cm skin incision was made on the anterior aspect of the knee, and the patellar tendon was split to access the knee joint. No medial or lateral parapatellar approaches were used in any case. The entire procedure was performed under fluoroscopic guidance.The guidewire entry point was determined as the exact center of the intercondylar notch on anteroposterior imaging and the most anterior aspect of Blumensaat's line on lateral imaging. Following entry point reaming, a longer guidewire was advanced from the distal to the proximal segment across the

fracture line. If the wire could not be passed through the fracture line, a 2 cm mini incision was made, and the wire was manipulated manually to complete the procedure. All fractures were reduced using traction and manual techniques.

The appropriate nail size was calculated over the guidewire, and intramedullary reaming was performed. Reaming was gradually expanded in 0.5 mm increments, and the intramedullary canal diameter was determined by comparing the reamer size with the cortical contact observed under fluoroscopy. The nail diameter was set 1 mm smaller than the final reamer used. Intramedullary nailing was then performed over the guidewire. Distal locking screws, numbering 2 to 3 (minimum of 2), were positioned along the trajectories permitted by the nail design using a guided insertion technique. Proximally, 1 to 2 screws (minimum of 1) were placed freehand under fluoroscopic guidance. The mean distance between the most distal point of the fracture line and the knee joint femoral surface line was measured as 11.2 ± 2.6 cm.

Poller screws were applied in 12 patients, and temporary blocking with K-wires was performed in 10 patients. The use of poller screws or temporary K-wires, and the choice between the two, varied based on the surgeon's preference. These techniques were generally applied in cases where reduction was deemed insufficient. The K-wires were removed after locking the screws. No blocking procedures were applied in 64 patients. Rotational alignment was assessed in all patients by comparing the injured extremity with the contralateral side. Symmetrical fluoroscopic imaging of the lesser trochanters was ensured while both feet and patellae were positioned superiorly, and cortical thickness continuity at the fracture site was verified. Postoperative mobilization with crutches was initiated on the first postoperative day, and range of motion (ROM) exercises began on the second day. Weight-bearing was introduced progressively, starting with toe-touch walking in the first week and gradually increasing as healing progressed. Full weight-bearing was delayed until radiological healing was confirmed. Patients were encouraged to participate in rehabilitation programs focusing on improving ROM and strengthening muscles. Follow-up visits were scheduled at 2, 4, and 6 weeks post-fracture, followed by monthly intervals within the first year. Subsequent follow-ups were conducted annually.

Fracture healing was assessed as the continuity of at least 3 out of 4 cortices **(Figure 2)**. Nonunion was defined as the absence of radiological evidence of healing progression at the fracture site despite a 9-month follow-up period after fracture surgery. Nonunion was observed in 7 patients (8%), and healing was achieved in these cases through secondary procedures, including exchange nailing, grafting, and vascularized bone surgeries. In the remaining patients, the average time to healing was 4.4 ± 1.9 months. At the final follow-ups, assessments included flexion-extension ROM angles deficits compared to the contralateral side, coronal and sagittal angulations observed on the latest radiographs, and leg length discrepancies. Quantitative measurements for rotational assessment were not performed on the patients; instead, their gait was evaluated during follow-up examinations, and they were assessed for any complaints related to rotational malalignment.

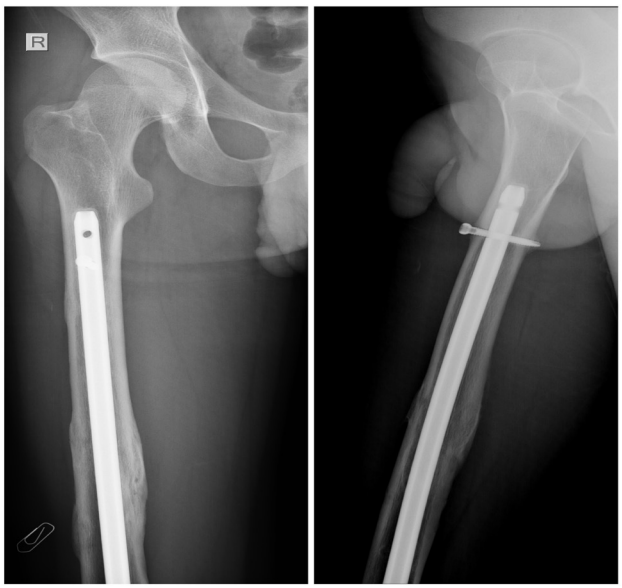


Figure 2: Femoral fracture treated with retrograde femoral nailing and showing union

Ethical Committee

Ethical approval was obtained from the Selçuk University Local Ethics Committee. Date: 19.11.2024, Number: 2024/583. Informed consent is not applicable.

Statistical Analysis

Assumptions of normality were checked with Kolmogorov-Smirnov and Levene tests, for the cases in which these assumptions were violated non-parametric tests were applied. Group comparisons were conducted by using Mann-Whitney U test, pre and post-operation scores were compared with Wilcoxon Signed-Rank Test. Correlations between the variables were evaluated with Spearman's rho.

RESULTS

Patients demonstrated an average coronal deformity of 4 ± 4 degrees and a sagittal deformity of 4 ± 3 degrees. No clinically important rotational abnormalities were detected in any patient. The mean loss of flexion in the knee joint, compared to the contralateral side, was 7 ± 9 degrees, while the mean loss of extension was 3 ± 5 degrees. The average leg length discrepancy was 0.8 ± 1.1 cm. The mean Lower Extremity Functional Scale (LEFS) score was 69 ± 10, and the Tegner Lysholm Knee Score (TLKS) was 82 ± 19. Preoperative Visual Analog Scale (VAS) scores averaged 9 ± 1, while postoperative scores averaged 2 ± 1, showing a significant improvement in VAS scores ($Z=-8.08$, $p<0.0005$).

It was observed that the type of fracture, whether open or closed, had no effect on the healing time ($U=333.00$, $p=0.86$). Healing time was longer in comminuted fractures compared to non-comminuted fractures ($U=548.00$, $p=0.044$). As the leg length discrepancy increased, both the LEFS ($rs(84)=-0.437$, $p<0.0005$) and TLKS ($rs(84)=-0.382$, $p<0.0005$) scores decreased, while the VAS score increased ($rs(84)=0.421$, $p<0.0005$). It was observed that as the coronal angulation increased, the sagittal angulation also increased, indicating a correlation between these two deformities ($rs(84)=0.422$, $p<0.0005$). As the coronal angle increased, both LEFS ($rs(84)=-0.286$, $p=0.008$) and TLKS ($rs(84)=-0.256$, $p=0.017$) scores decreased, while the VAS score increased ($rs(84)=0.233$, $p=0.031$). No difference was observed in sagittal ($U=646.00$, $p=0.56$) and coronal ($U=700.00$, $p=0.97$) angulation between patients who underwent blocking with poller screws or K-wires and those who did not. In the postoperative period, deep vein thrombosis (DVT) was observed in 5 patients, with pulmonary thromboembolism (PTE) occurring in 2 of them. Debridement was performed in 3 patients due to wound infections. Serous discharge was noted in 5 patients, which were managed with wound care. One patient experienced a distal locking screw fracture; however, fracture healing was later observed. Anterior knee pain was reported in 42 patients during the first year. Of these, 19 patients experienced resolution of knee pain during subsequent follow-ups. In 4 patients, distal locking screws were removed due to discomfort around the knee **(Figure 3)**, and in 3 patients, the entire nail system was removed due to implant-related complaints.

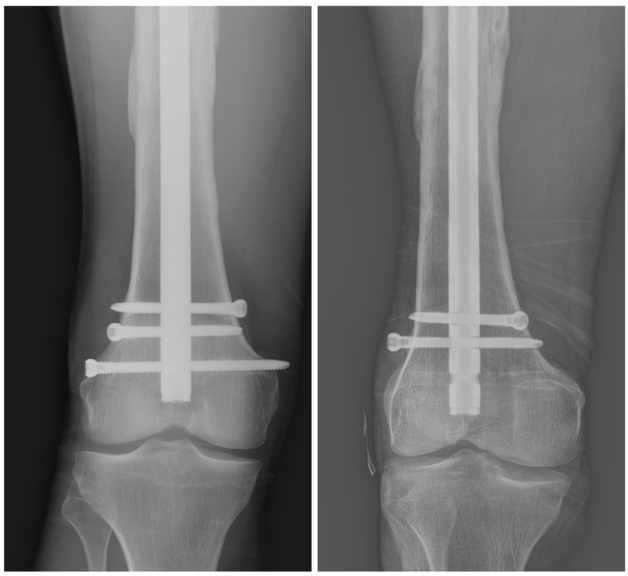


Figure 3: Screw causing knee pain (left) and removal of this screw with a second surgery (right)

DISCUSSION

Femoral fractures are significant injuries that require careful treatment. In their surgical management, locking plate fixation, antegrade nailing, and retrograde nailing are the prominent options. Nailing treatments offer better preservation of soft tissues and allow for a load-sharing approach. The choice of retrograde nailing over antegrade nailing may vary depending on the specific circumstances (5). In obese patients, retrograde nailing may be preferred for femoral shaft fractures, as the anterior fatty tissue around the knee is less abundant compared to the hip region (6). The likelihood of a femoral shaft fracture being accompanied by a femoral neck fracture is as high as 9%. In cases where these fractures occur together, retrograde na-

iling for the femoral shaft can yield successful results. Additionally, in polytrauma patients with multiple fractures, retrograde nailing may be a suitable option, as surgical intervention for femoral fractures requires a supine position (7). Another situation where the supine position can be used is in floating knee injuries. In this type of injury, both tibial and femoral fractures can be treated with two intramedullary nails through a single knee incision. In our study, patients with multiple fractures were excluded. The reason for this exclusion was that additional fractures could have affected the functional outcomes. When assessing the results of retrograde nailing, it would be more effective to evaluate isolated femoral fractures alone to maintain the homogeneity of the study. Retrograde femoral nails may be limited in use for patients with open growth plates as they are technically applied transphyseal. However, there are also views suggesting that the use of these implants in patients with open growth plates does not cause growth arrest (8). Other factors that may limit the use of these implants, such as infections, pathological fractures resulting from primary bone tumors, long-stemmed hip arthroplasties, and lung injuries, were not present in the patients of this study.

One of the main disadvantages of nailing in general is the potential for problems with axial alignment, rotation, and leg length, which can occur compared to plating with open reduction. Moreover, there are opinions that malunion is more commonly observed with retrograde nailing compared to antegrade nailing (9). However, the reason why the likelihood of malunion is higher with retrograde nailing has not been clearly identified (10). The underlying cause of reduction loss is the use of indirect reduction techniques. The tractional forces exerted by the muscles attaching to the proximal and distal ends of the fracture intensify the displacement. Therefore, although closed reductions help preserve the fracture hematoma and reduce soft tissue trauma, there may be situations where successful reduction is not achieved. To improve reduction, towel rolls placed under the knee, percutaneous clamps, long and wide diameter nail choices, and poller screw applications can be used (1,11). In this study, poller screws were used as a blocking method, and temporary blockages were also applied using K-wires. The choice between blocking methods was left to the surgeon's preference, and blocking procedures were typically used when adequate reduction could not be achieved. Hence, the absence of a significant difference in angular deformities between patients with and without blocking further supports this. During surgery, length comparison with the contralateral side and evaluation of the lesser trochanters on fluoroscopy while the patella is facing forward are important techniques for examining malreduction and malrotation (12).

Knee pain is one of the primary drawbacks of retrograde nailing. The incidence of knee pain can reach up to 70% (13,14). However, these rates significantly decreased to 23–24% for retrograde fixation by the final follow-up (15). The potential causes of knee pain include the incisions made at the front of the knee and soft tissue damage due to the distal entry, as well as potential osteochondral defects that may occur as a result of the entry reaming. Additionally, the distal locking screws of the intramedullary nail can also cause pain due to irritation. The distal part of the femur has a trapezoidal shape. Although the locking screws sent from the medial and lateral sides may appear to be the correct length on fluoroscopy, they could end up being longer than intended due to the trapezoidal structure. This is one of the frequent technical causes of irritation (16). Knee pain is more frequently observed in retrograde nailing for shaft fractures compared to distal fractures (17). In our study, 42 patients experienced anterior knee pain within the first year. Over time, pain resolved in 19 of the patients. Due to the pain, distal screws were removed in 4 patients, and all implants were removed in 3 patients. In the remaining patients, the pain was relatively minimal, and since it was not thought to be related to implant irritation, no implant removal was performed. Our findings regarding knee pain are consistent with the previous studies (14,15). As a complication, apart from pulmonary thromboembolism (PTE) observed in 2 patients, no major complications were seen. Complications were generally limited to deep vein thrombosis, serous discharge, and

superficial infections, and were few in number. The main limitations of this study are its retrospective design, being a single-center study, and the relatively small sample size. The lack of a comparative surgical group is another important limitation. Future randomized controlled trials will be crucial for further elucidating this issue.

In conclusion, this study investigated the mid-long term results of retrograde intramedullary nailing for femoral fractures, with a minimum 2-year follow-up, at a university hospital where trauma patients were referred. According to the study results, retrograde nailing for femoral fractures yielded highly satisfactory functional outcomes. Additionally, it was found that while multi-part fractures had a longer healing time, the presence of an open fracture did not affect the healing time. It was also observed that as leg length discrepancy and angular deformities increased, functional outcomes worsened. Further studies with larger patient groups are needed to better understand the long-term results.

REFERENCES

1. Beltran MJ, Gary JL, Collinge CA. Management of distal femur fractures with modern plates and nails: state of the art. J Orthop Trauma. 2015;29(4):165-72.

2. Jahangir A, Cross W, Schmidt A. Current management of distal femoral fractures. Current Orthopaedic Practice. 2010;21:193-7.

3. Rokkanen P, Slätis P, Vanka E. Closed or open intramedullary nailing of femoral shaft fractures? A comparison with conservatively treated cases. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1969;51(2):313-23.

4. Shah S, Desai P, Mounasamy V. Retrograde nailing of femoral fractures: a retrospective study. European journal of orthopaedic surgery & traumatology : Orthopedie Traumatologie. 2015;25(6):1093-7.

5. Watson JT, Moed BR. Ipsilateral femoral neck and shaft fractures: complications and their treatment. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2002(399):78-86.

6. Tucker MC, Schwappach JR, Leighton RK, et al. Results of Femoral Intramedullary Nailing in Patients Who are Obese Versus Those Who are not Obese: A Prospective Multicenter Comparison Study. Journal of Orthopaedic Trauma. 2007;21(8):523-29.

7. Moed BR, Watson JT. Retrograde intramedullary nailing, without reaming, of fractures of the femoral shaft in multiply injured patients. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1995;77(10):1520-7.

8. Benedick A, Bazar B, Zirkle LG, Liu RW. Retrograde Intramedullary Nailing of Pediatric Femoral Shaft Fractures Does Not Result in Growth Arrest at the Distal Femoral Physis A Retrospective Cases Series. Journal of Orthopaedic Trauma. 2021;35(11):e405-10.

9. Tornetta P, 3rd, Tiburzi D. Antegrade or retrograde reamed femoral nailing. A prospective, randomised trial. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2000;82(5):652-4.

10. Koso RE, Terhoeve C, Steen RG, Zura R. Healing, nonunion, and re-operation after internal fixation of diaphyseal and distal femoral fractures: a systematic review and meta-analysis. International Orthopaedics. 2018;42(11):2675-83.

11. Ostrum RF, Maurer JP. Distal Third Femur Fractures Treated With Retrograde Femoral Nailing and Blocking Screws. Journal of Orthopaedic Trauma. 2009;23(9):681-4

12. Krettek C, Miclau T, Grün O, Schandelmaier P, Tscherne H. Intraoperative control of axes, rotation and length in femoral and tibial fractures. Technical note. Injury. 1998;29(3):29-39.

13. Acharya KN, Rao MR. Retrograde nailing for distal third femoral shaft fractures: a prospective study. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong). 2006;14(3):253-8.

14. Breyer G, Usmani K, Hwang R, et al. Knee Pain and Functional Outcomes after Retrograde Femoral Nailing: A Retrospective Review. The archives of bone and joint surgery. 2023;11(3):218-24.

15. Brewster M. Does fixation of femoral fractures using retrograde intramedullary nailing cause long-term knee pain: a systematic review of the literature. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 2009;19(1):27-31.

16. Ingman AM. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures: design and development of a new implant. Injury. 2002;33(8):707-12.

17. Papadokostakis G, Papakostidis C, Dimitriou R, et al. The role and efficacy of retrograding nailing for the treatment of diaphyseal and distal femoral fractures: a systematic review of the literature. Injury. 2005;36(7):813-22.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:377-385/Ekim 2025 Sayısı

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

DENEYSEL MİYOGLOBİNÜRİK AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ MODELİNDE OLEİK ASİDİN KORUYUCU VE TERAPÖTİK ETKİLERİ

PROTECTIVE AND THERAPEUTIC EFFECTS OF OLEIC ACID IN EXPERIMENTAL MYOGLOBİNURIC ACUTE RENAL FAILURE MODEL

Ferhat ŞİRİNYILDIZ[1], Murat ARI[2], Serdal ÖĞÜT[3]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü
[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, antioksidan ve antiinflamatuar özellikleriyle bilinen oleik asidin, akut böbrek yetmezliği (ABY) üzerindeki potansiyel koruyucu ve tedavi edici etkilerini deneysel bir modelde incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 24 adet Wistar Albino dişi sıçan randomize 8'erli 3 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu olarak kullanıldı. Grup 2'ye böbrek hasarını indüklemek için %50 hipertonik gliserol (8 ml/kg, i.m.) verildi. Grup 3'e gliserol ve oleik asit (10 mg/kg, intragastrik) verildi. Böbrek hasarı, serum üre ve kreatinin değerleri ölçülerek değerlendirildi. Oksidatif stres ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengeyi değerlendirmek amacıyla biyokimyasal belirteçler olan malondialdehit (MDA), total oksidan kapasite (TOS), total antioksidan kapasite (TAS), oksidatif stres indeks (OSI), total thiol, katalaz (CAT), paraoksonaz (PON) değerleri ölçüldü.

BULGULAR: Gliserol uygulaması, serum kreatinin ve üre seviyelerinde anlamlı bir artışa neden oldu ve bu da akut böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterdi. Oleik asit tedavisi renal fonksiyonları gösteren bu parametrelerde kısmi iyileşme sağladı. Biyokimyasal parametrelere baktığımızda, gliserol uygulanan sıçanlarda oksidatif stresi yansıtan MDA, TOS ve OSI seviyeleri anlamlı derecede artış gözlemlenirken, TAS, total tiyol, CAT ve PON seviyeleri anlamlı seviyede azaldığı gözlemlendi. Oleik takviyesi, bu değişiklikleri önemli ölçüde tersine çevirerek antioksidan ve nefroprotektif etkiler göstermiştir.

SONUÇ: Elde edilen sonuçlar, oleik asidin böbrek üzerindeki potansiyel nefroprotektif etkilerine dair yeni bakış açıları sunmakta olup, bu etkinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması ve klinik uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla ileri düzey araştırmalara duyulan gereksinimi açıkça ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Gliserol, Miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği, Oleik asit, Serbest radikaller, Oksidatif stres.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to investigate the potential protective and therapeutic effects of oleic acid recognized for its antioxidant and anti-inflammatory properties on acute renal failure (ARF) in an experimental model.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 24 Wistar Albino female rats were randomly divided into 3 groups of 8 each. Group 1 was used as the control group. Group 2 was given 50% hypertonic glycerol (8 ml/kg, i.m.) to induce renal injury. Group 3, glycerol plus oleic acid (10 mg/kg, intragastrically) respectively. Renal injury was assessed by measuring serum urea and creatinine. Biochemical markers malondialdehyde (MDA), total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), oxidative stress index (OSI), total thiol, catalase (CAT), paraoxanase (PON) values were measured to evaluate the balance between oxidative stress and antioxidant defense systems.

RESULTS: Glycerol administration caused a significant increase in serum creatinine and urea levels, indicating acute renal dysfunction. Oleic acid treatment provided partial improvement in these parameters indicating renal function. When we look at biochemical parameters, MDA, TOS and OSI levels reflecting oxidative stress were significantly increased in glycerol-administered rats, while TAS, total thiol, CAT and PON levels were significantly decreased. Oleic supplementation significantly reversed these changes, showing antioxidant and nephroprotective effects.

CONCLUSIONS: The results obtained provide new insights into the potential nephroprotective effects of oleic acid on the kidney and clearly demonstrate the need for further studies to elucidate the mechanisms underlying this effect and to evaluate its clinical applicability.

KEYWORDS: Glycerol, Myoglobinuric acut renal failure, Oleic acid, Free radicals, Oxidative stress.

Geliş Tarihi / Received: 17.04.2025
Kabul Tarihi / Accepted: 11.06.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Murat ARI
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü
E-mail: muratari60@gmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8800-9787, 0000-0002-1504-7050, 0000-0001-8863-7249
Etik Kurul / Ethical Committee: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (64583101/2025/056).

INTRODUCTION

Acute renal failure (ARF), described as acute loss of kidney function, is a disease that affects multiple organs and systems. The symptoms include a decline or loss of renal function over a period of hours to days, an inability to excrete nitrogenous waste due to kidney damage, and the failure to maintain body fluid and electrolyte balance. (1-4). Despite all the advances in health care, dialysis cases and deaths have unfortunately not been prevented in the last 50 years. Dialysis is required in 20% to 60% of ARF patients, and less than 25% of these require long-term dialysis. While the mortality rate due to ARF is approximately 7%, this rate can exceed 80% in hospitalized patients (5,6).

Rhabdomyolysis, which is defined as the destruction of striated muscle cells, can cause many systemic problems. The most important of these is acute renal failure (7). Myoglobinuric acute renal failure (MARF) develops after traumatic and non-traumatic muscle damage (8). Crush syndrome is a systemic condition that occurs as a result of rhabdomyolysis caused by trauma, paves the way for many medical/surgical complications, and is the second leading cause of death in earthquakes after the direct effects of trauma (9). Rhabdomyolysis has many non-traumatic causes, as well as traumatic causes such as mine collapses, traffic accidents, earthquakes, wars and natural disasters. Among traumatic causes, earthquakes have a significant place in our country (10). In this context, understanding the pathophysiology, early diagnosis, and timely management of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury becomes particularly crucial, especially in disaster-prone regions such as our country. The high prevalence of earthquakes underscores the need for preparedness protocols that include the rapid identification and treatment of MARF cases to reduce morbidity and mortality.

Intramuscular injection of hypertonic glycerol into rats is a widely used model to create experimental MARF (10). This model is considered identical to the MARF that develops in humans (11). Intramuscular glycerol injection causes myolysis, hemolysis, and hypovolemia. It is evident that the iron present within myoglobin and hemoglobin, which is released into the circulation as a result of myolysis and hemolysis, plays an instrumental role in the pathogenesis of myo- and lipo-arginine-related fatty liver disease (MARF). The presence of such iron leads to the generation of free radicals and subsequent lipid peroxidation (12-14).

Many substances have been and are being tested for preventive and therapeutic purposes on experimental myoglobinuric kidney damage. In this context, various bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties have been investigated for their potential renoprotective effects. Oleic acid (OA), a type of monounsaturated fatty acid that is found in abundance in dietary sources such as olive oil, has recently attracted significant attention due to its cytoprotective properties in a variety of models of tissue damage. Additionally, it is present in high amounts (about 72%) in olive oil, a crucial dietary fat source, mostly in the traditional Mediterranean diet, and a key ingredient in a number of therapeutic plant extracts (15).

Regular consumption of olive oil has been demonstrated to engender a number of health benefits in humans, including the prevention of certain cancers, the risk of coronary heart disease, as well as immune and inflammatory changes that may result from the presence of OA. Numerous in vivo and in vitro research studies have demonstrated the antioxidant and anticancer properties of OA, thus validating the claim. Evidence has been posited that OA may have a role to play in reducing blood pressure by enhancing endothelial function, potentially through the moderation of reactive oxygen species (ROS). In addition, there is evidence to suggest that OA exerts a chemoprotective role in the context of breast cancer, with the potential to reduce the risk of developing rheumatoid arthritis (16-19). This study's main goal is to assess the therapeutic and preventive benefits of oleic acid, which is known for its anti-inflammatory and antioxidant properties, in an animal model of acute kidney injury.

MATERIALS AND METHODS

Animals

The present study utilised a total of 24 female Wistar Albino rats, with an average weight ranging from 250 to 400 grams, obtained from the Experimental Animal Production Center of Aydin Adnan Menderes University Faculty of Medicine. Rats housed in the Experimental Animals Laboratory were provided with standard rat feed and tap water.

Drugs

All other chemicals and reagents used were of analytical quality, and glycerol was acquired from Merck KGaA (Darmstad, Germany) and oleic acid from Roche Chemicals and Pharmaceutics (Basel, Switzerland).

Study Design

The experiment was conducted on a total of 24 Wistar Albino female rats. The rats were randomly assigned to three groups, with each group consisting of eight animals. The rats were maintained under semi-climatized laboratory conditions, with an ambient temperature of 22±1˚C, a 12/12-hour light/dark cycle, relative humidity (40-50%) and controlled ventilation. All animals were free to feed, eat and drink water until 8-12 hours before the application. All animals were deprived of water for the last 24 hours, and glycerol was administered as a total volume of 8 ml/kg under light ether anesthesia (20).

Group 1 comprised the control group (n=8). Intramuscular saline solution was applied bilaterally to the lower extremities of the rats in the control group. After 1, 24 and 48 hours, distilled water was given orally. Group 2 glycerol (n=8) intramuscular 50% hypertonic glycerol was applied as 8 ml/kg to the lower extremities bilaterally. After 1, 24 and 48 hours, distilled water was given orally. Group 3 oleic acid+ARF (n=8) intramuscular 50% hypertonic glycerol was applied to the bilateral lower extremities as 8 ml/kg. After 1, 24 and 48 hours, 10 mg/kg of oleic acid was administered orally intragastrically (21). After oleic acid was prepared to contain 10 milligrams per kilogram, the amount prepared by weighing each rat was mixed with water and 1 ml of the resulting aqueous suspension was administered orally to the rats using intragastric gavage.

Renal Function Assays

The measurement of serum urea and creatinine levels was conducted using an autoanalyser (Bio-Tek ELx800 Microplate Reader, USA) in Aydin Adnan Menderes University Physiology Laboratory.

Biochemical Assays

Measurement of Malondialdehyde (MDA)

Kidney tissue samples were homogenised with ice-cold 150 mmol/L KCl for the determination of MDA levels. The homogenates were then subjected to a centrifugation process at 2600 g for a duration of 10 minutes at a temperature of 4°C. Assays were performed to assess the MDA concentrations in renal tissue samples, which is a recognised metric of lipid peroxidation. This analysis involved the measurement of thiobarbituric acid-reactive species (TBARS) (22). 200 µL of the supernatant was mixed with 0.6 mL of distilled water, 0.2 mL of 8.1% sodium dodecyl sulphate, 1.5 mL of 20% acetic acid (pH 3.5), and 1.5 mL of 0.8% thiobarbituric acid. The mixture was subjected to a heating process at a temperature of 95°C for a duration of 60 minutes, utilising oleic acid in the context of myoglobinuric renal failure. Following cooling with distilled water and tap water, and with a 1:1:1 volumetric ratio of n-butanol-pyridine mixture (15:1, v/v), the samples were vigorously shaken and subsequently subjected to centrifugation at 2600 g for 10 min at 25°C. The measurement of the organic layer was conducted at a wavelength of 532 nm. The quantification of MDA was conducted using an extinction coefficient of 1.56 × 105 L/mol per cm, with kidney levels expressed in nmol MDA/mg tissue.

Measurement of Total Oxidant Status (TOS)

The measurement of serum TOS levels was conducted by means of spectrophotometric analysis, employing the Genesys 10 UV Scanning UV/VIS Spectrophotometer (Shimadzu) at a wavelength of 530 nm, utilising designated kits (Rel Assay Diagnostics kit; Mega Tıp, Gaziantep, Turkey) developed by Erel (23).

Measurement of Total Antioxidant Status (TAS)

The measurement of serum TAS levels was conducted using a spectrophotometric approach, employing the Genesys 10 UV Scanning UV/VIS Spectrophotometer (Shimadzu, Kyoto, Japan). The measurement was conducted at a wavelength of 660 nm, utilising designated kits for this purpose (Rel Assay Diagnostics kit, Mega Tıp, Gaziantep, Turkey) developed by Erel (24).

Measurement of Oxidative Stress Index (OSI)

Oxidative Stress Index (OSI), a measure of oxidative stress, was calculated as the proportion of TOS levels to TAS levels. (25). Specifically, OSI (arbitrary unit) = TOS (µmol H2O2 Eq/L) / TAS (mmol Trolox Eq/L).

Measurement of Total Thiol

One technique used to determine the part oxidative stress plays in the etiology of erectile dysfunction is the thiol oxidative stress test, which has gained popularity recently. Since 1979, the measurement of this dual-sided balance has been conducted on a single side. However, the novel method devised by Erel and Neşelioğlu facilitates the separate measurement and cumulative evaluation of both sides, enabling a comprehensive and nuanced assessment (26).

Measurement of Catalase (CAT)

The activity of CAT was determined by measuring the decrease in the absorption of light at a wavelength of 240 nm due to the decomposition of hydrogen peroxide, according to the method of Aebi (1984). The activity of the enzyme was measured in units of 1 µM H_2O_2 per minute, representing the rate at which the enzyme catalysed the decomposition of hydrogen peroxide (27).

Measurement of Paraoxanase (PON)

The measurement of PON activities was conducted utilising commercially kits (RelassayR, Gaziantep, Turkey). The activity of PON was expressed in units per litre of serum. The measurement of arylesterase activity was conducted by utilising phenylacetate as a substrate. The activity of arylesterase was expressed as one unit, which was defined as 1 µmol of phenol generated per minute under the aforementioned conditions. This was expressed as KU/L serum (28).

Ethical Committee

Prior to the commencement of the study, approval was granted by the Aydin Adnan Menderes University Faculty of Medicine Experimental Animal Ethics Committee (decision numbered 64583101/2025/056) in complience with the ethical standards set out in the committee's guidelines.

Statistical Analysis

The IBM® SPSS® 26 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows 22.0 was used to perform the statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was one of the analytical techniques used to determine whether the variables were normal. The mean and standard deviation were used to display descriptive analysis. The frequency and percentage values of the categorical variables related to sociodemographic and clinical data were determined using descriptive statistics. The independent two-sample t-test was employed for the purpose of comparing groups, on the assumption that the values in question were normally distributed. In instances where enzyme levels were non-normally distributed, the non-parametric Mann-Whitney U test and the Wilcoxon rank-sum test were employed to ascertain the significance of the observed differences between variables. Standard deviation (SD) ± mean values are used to display the data. Statistical significance was defined as a p-value of less than 0.05.

RESULTS

Renal Function Results

When glycerol was administered, creatinine levels significantly increased in comparison to the control group, as indicated in figure 1 and table 1. Compared to the ARF group, oleic acid treatment reduced renal failure to a certain extent **(Figure 1, Table 1)**.

Glycerol administration significantly raised urea nitrogen levels in comparison to the control group, as indicated in figure 2 and table 1. Comparing the oleic acid group to the ARF group, the former showed partial improvement in renal failure **(Figure 2, Table 1)**.

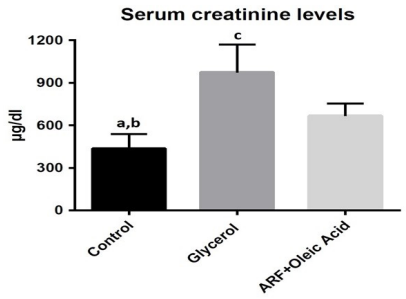


Figure 1: Serum creatinin levels.
a: Control vs Glycerol; p<0.0001
b: Control vs ARF+Oleic Acid; p=0.0108
c: Glycerol vs ARF+Oleic Acid; p=0.0030

Table1: Comparison against Control group

Groups	Control	Glycerol	ARF+Oleic Acid
Serum creatinine levels (µg/dl)	436±102.3	974.3±196.4[a]	666.8±87.76[b]
Urea nitrogen levels (mg/dl)	16.33±3.670	30.17±3.601[c]	25.17±3.430[d]

For serum creatinin levels;

a: Control vs Glycerol; p<0.0001, Control vs ARF+Oleic Acid;

b: p=0.0108. For serum urea nitrogen levels; Control vs Glycerol;

c: p<0.0001, Control vs ARF+Oleic Acid; d: p=0.0013.

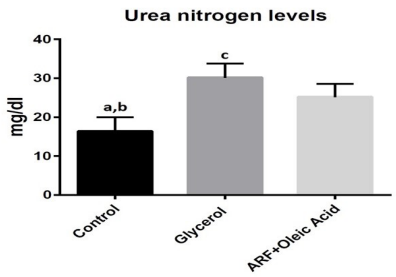


Figure 2: Serum urea nitrogen levels.
a: Control vs Glycerol; p<0.0001
b: Control vs ARF+Oleic Acid; p=0.0013
c: Glycerol vs ARF+Oleic Acid; p=0.0283

Biochemical Results

Biochemistry results are as shown in **Table 2**. Rats administered with glycerol showed significantly higher levels of MDA compared to the control group. When oleic acid was given to rats treated with glycerol, MDA levels were significantly lower than those of the glycerol group Table 2.

The TOS level of glycerol-treated rats was significantly higher compared to the control group. When oleic acid was given to rats treated with glycerol, the TOS levels were significantly lower compared to those of the glycerol group. Glycerol-treated rats showed significantly lower TAS levels compared to the control group. When oleic acid was given to glycerol-treated rats, TAS levels were significantly higher than in the glycerol group. Rats given glycerol had a considerably higher OSI level than the control group. When oleic acid was given to rats treated with glycerol, their OSI levels were considerably lower than those of the glycerol group. Total thiol level significantly decreased in rats rats treated with glycerol as compared to the control group. The administration of oleic acid to glycerol treated rats significantly increased the levels of total thiol as compared to glycerol group. Rats given glycerol had a considerably lower CAT level than the control group. Rats given oleic acid instead of glycerol showed a substantial rise in CAT levels (Table 2) compared to the glycerol group. Rats given glycerol had a considerably lower PON level than the control group. When oleic acid was given to rats treated with glycerol, their PON levels were noticeably higher than those of the glycerol group (Table 2).

Table 2: Evaluation of biochemical markers in rats subjected to experimental myoglobinuric acute renal failure and treated with oleic acid

Groups	MDA (nM/mg) ort± SD	TOS (µmol H_2O_2 Eq/L)	TAS (mmol Trolox Eq/L)	OSI (Arbitrary Unit	Total thiol (µmol/L)	CAT (U/mg protein)	PON (U/L)
Control group	0.327±0.110	9.01±1.96	1.39±0.11	0.648	378±71	38.65±3.88	15.47±2.20
Glycerol group	0.464±0.235*	11.66±2.63*	1.15±0.10*	1.01*	265±55*	27.43±2.89*	13.88±1.83*
ABY + Oleic Acid	0.396±0.177*#	10.29±2.42*#	1.29±0.12*#	0.79*#	321±64*#	34.45±3.45*#	14.68±2.05*#

*: p ≤ 0.05 In comparison with the control group #: p ≤ 0.05 In comparison with the ARF + Oleic Acid group.

DISCUSSION

Acute renal failure cases that develop due to muscle damage caused by trauma are frequently seen after major disasters. Many systemic problems can be encountered after rhabdomyolysis, which is defined as the destruction of striated muscle cells. The most important of these is acute renal failure. Earthquakes are the most common natural disasters. Earthquakes are frequently seen both in the world and in our country, and it is stated that new disasters are expected in the near future. The most common cause of death during earthquakes is, as expected, the direct effect of trauma.

The second leading cause of death is crush syndrome and its complications. Crush syndrome, which results from prolonged compression of muscle tissue, leads to massive release of intracellular contents such as myoglobin, potassium, phosphate, and creatine kinase into the systemic circulation. This re-

lease triggers a cascade of metabolic derangements, among which myoglobin-induced nephrotoxicity plays a pivotal role in the development of acute renal failure (29, 30).

The most popular and recognized method for causing ARF in rats as a result of experimental rhabdomyolysis is the intramuscular injection of hypertonic glycerol. This model is used as an experimental model of myoglobinuric ARF in humans. This model closely mimics the pathophysiological mechanisms observed in clinical rhabdomyolysis, including myoglobin-induced tubular injury, oxidative stress, and subsequent acute tubular necrosis, making it a reliable and widely accepted approach in nephrotoxicity studies. Myoglobinuric acute renal failure is a uremic condition that arises due to traumatic or non-traumatic causes to skeletal muscle (28-35). Many studies have investigated the protective effects of many natural antioxidant substances in the experimental myogloninuric ARF model (36). Hypertonic glycerol injection is the most widely utilised model for experimental myoglobinuric ARF (37). It induces muscle cell lysis leading to the release of myoglobin into the circulation, which subsequently accumulates in renal tubules and triggers oxidative damage, inflammation, and acute tubular necrosis. There is no specific treatment for acute renal failure other than the supportive treatments currently applied. Some interventions that have been shown to have beneficial effects in experimental studies, such as regulating hemodynamic status and reducing cell damage, have not been shown to be clinically useful. In our study, a methodology was established to investigate the possible protective effect of oleic acid administered before glycerol on glycerol-induced toxic nephropathy in a glycerol-induced ARF model in rats. To our knowledge, this is one of the first studies to evaluate the prophylactic effects of oleic acid in a glycerol-induced acute renal failure model, thus providing new insights into the literature regarding the potential therapeutic role of oleic acid in toxic nephropathy. A study has shown that vitamin C administration significantly reduces the development of oxidative stress and structural-functional nephron damage; the protective effect obtained with 150 mg/kg vitamin C administration significantly increases with 300 mg/kg administration (38). In our study, oleic acid administration similarly led to a significant decrease in the development of functional nephron damage.

It has been established that free radicals are significant in the pathogenesis of a number of kidney diseases, including myoglobinuric ARF. They also play a critical role in the formation of kidney damage, as in other organs and tissues. Free oxygen radicals produce different vasoactive effects depending on their different subtypes (39). Oleic acid (cis-9-octadecenoic acid) is a monounsaturated fatty acid found primarily in olive oil and has attracted intense scientific interest in recent years due to its antioxidant properties. Findings in the literature indicate that oleic acid plays an important role in reducing oxidative stress by suppressing free radical production and modulating cellular antioxidant defense systems. In particular, its lipid peroxidation inhibitory effect provides a critical advantage in maintaining cell membrane integrity (40). In another study, in the garlic myoglobinuric ARF model, a decrease in malondialdehyde levels, an increase in tissue nitric oxide levels and superoxide dismutase enzyme activity, and a decrease in necrosis and castration rates were observed in the garlic-administered group compared to the unadministered group (41). Glycerol-induced ARF was observed to have a considerably higher malondialdehyde content in the renal cortex than control levels, although proanthocyanidin therapy dramatically decreased this content (42). In our study, oleic acid administration similarly led to a significant decrease in the development of functional nephron damage. Another study investigated the effects of grape seed proanthocyanidins on myoglobinuric ARF. Rats were injected with 50% glycerol (8 mL/kg, IM) and then intraperitoneally with proanthocyanidins (20 mg/kg) or saline for the next three days. After 96 hours, the rats were sacrificed and rats receiving proanthocyanidins in addition to glycerol had significantly lower ($p<0.01$) blood urea and serum creatinine levels as compared to those receiving only glycerol (43). Similarly, in our study, oleic acid administration similarly led to a significant decrease blood urea and serum creatinine levels as compared to those receiving only glycerol.

It has been demonstrated that oleic acid enhances the expression of endogenous antioxidant enzymes, including SOD, CAT and GPx, through the activation of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway. Through these mechanisms, oleic acid contributes to the prevention of many inflammatory and degenerative processes by limiting cellular damage caused by oxidative stress (44). In a different investigation, catechin administration considerably enhanced the components generated in the myoglobinuric ARF model. Catechin demonstrated a renoprotective benefit in this rhabdomyolysis-mimicking model because of its antioxidative action, which decreased the toxicity of myoglobin in renal tissues (45). The effects of Narginine, a flavonoid, on myoglonuric ARF were investigated.

The pretreatment of animals with Narginine 60 minutes prior to glycerol injection resulted in a significant attenuation of renal dysfunction, as well as a reduction in morphological changes and TBARS. Furthermore, it led to the restoration of depleted renal antioxidant enzymes (46). In our study, TOS, TAS, OSI, total thiol, CAT and PON values were examined. Similar to the findings of previous studies, the ARF model was significantly improved by oleic acid treatment, which is known to have antioxidant effects.

Numerous studies also indicate that oleic acid is effective in preventing ischemic heart disease. Oleic acid has been shown to inhibit platelet aggregation and serotonin secretion induced by platelet aggregation factor (PAF). As a result of studies conducted to understand the molecular mechanism of this effect, it was discovered that oleic acid inhibits platelet aggregation induced by PAF by reducing phosphatidylinositide (PIP) and PIP2 levels (47,48).

The study conducted by Wu and colleagues sought to investigate the impact of oleic acid on HepG2 cells, with a view to inducing steatosis. Utilising a controlled incubation approach, the study revealed that oleic acid significantly increased the expression of Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPARγ) in a calcium-dependent manner. It was also understood that oleic acid regulated insulin sensitivity due to its impact on phosphatase and tensin homolog (PTEN), a factor which was known to increase insulin resistance in hepatic steatosis. A number of studies have indicated that unsaturated fatty acids have an effect on the production of ROS in neutrophils. Nevertheless, it has been documented that the development of neutrophil activation can be enhanced or inhibited by fatty acids, depending on the specific experimental conditions employed. It has been observed in the course of certain studies that C18 fatty acids have the capacity to inhibit the production of ROS (49,50,51). These findings suggest that oleic acid has the potential to be evaluated as a therapeutic agent in metabolic diseases through its regulatory effects on insulin sensitivity, oxidative stress, and inflammatory responses. Further preclinical and clinical studies are warranted to elucidate its precise mechanisms of action and to determine its efficacy and safety in human subjects. In addition to its in vivo effects, oleic acid also provides effective protection and treatment properties at the cellular level. In the study conducted by Carrillo Pérez et al. (52), it was shown that oleic acid plays a role in the activation of different intracellular pathways that play a role in the inhibition of carcinoma cell development.

The study, however, is not without limitations. Despite the promising findings of our study regarding the protective and therapeutic effects of oleic acid in an experimental model of MARF, several limitations should be acknowledged. First, the study was conducted using a rat model, which, although widely accepted for investigating rhabdomyolysis-induced ARF, may not fully replicate the complexity of human pathophysiology. Therefore, the translational applicability of the findings to clinical practice remains limited. Second, while we assessed key biochemical and histopathological parameters, molecular mechanisms underlying oleic acid's renoprotective effects such as modulation of oxidative stress, inflammatory signaling pathways, or apoptosis-related cascades-were not deeply investigated. Further mechanistic studies are needed to clarify these pathways. Additionally, we did not include long-term follow-up to assess the durability of oleic acid's protective effects or its influence on renal regeneration. It is known that oleic acid can in-

hibit endogenous respiration of mitochondria. Oleic acid has effective radical scavenging activity and reduces the effects of kidney damage.

In conclusion, the experimental findings obtained in our study indicate that oleic acid has both protective and therapeutic potential in the myoglobinuric acute renal failure model and provide a valuable basis for future comprehensive and mechanistic studies.

REFERENCES

1. Albright RC. Acute renal failure: a practical update. Mayo Clin Proc. 2001;76(1):67-74.

2. Kim HY, Yokozawa T, Nakagawa T, Sasaki S. Protective effect of gamma-aminobutyric acid against glycerol-induced acute renal failure in rats. Food Chem Toxicol. 2004;42(12):2009-14.

3. Zhang X, Yuan Y. Effect of replacement therapy (CRRT) and hemodialysis (IHD) on severe acute renal failure. Front Pharmacol. 2023;14:1122778.

4. Ahsen A, Ulu MS, Yüksel Ş, Demir K, Uysal M, Acartürk G. Akut Böbrek Yetmezliği Tanısıyla Kliniğimize Yatan Olguların Analizi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2015;16:17-24.

5. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin Biochem Rev. 2016;37(2):85-98.

6. Obi Y, Xu A, Wilson JA, et al. Sudden Cardiac Death Reporting in US Patients on Dialysis: Comparison of United States Renal Data System and National Death Index Data. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(12):1613-21.

7. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. Pediatrics. 2006;118(5):2119-25.

8. Savic V, Vlahovic P, Djordjevic V, Mitic-Zlatkovic M, Avramovic V, Stefanovic V. Nephroprotective effects of pentoxifylline in experimental myoglobinuric acute renal failure. Pathol Biol (Paris). 2002;50(10):599-607.

9. Sever MS, Erek E, Vanholder R, et al. Lessons learned from the catastrophic Marmara earthquake: factors influencing the final outcome of renal victims. Clin Nephrol. 2004;61(6):413-21.

10. Shah SV, Walker PD. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. Am J Physiol. 1988;255(3):438-43.

11. Ishizuka S, Yano T, Hagiwara K, et al. Extracellular signal-regulated kinase mediates renal regeneration in rats with myoglobinuric acute renal injury. Biochem Biophys Res Commun. 1999;254(1):88-92.

12. Vanholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1553-61.

13. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. Am J Kid Dis. 1997;29(3):465-77.

14. Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Taskıran R, Tastekin E, Kaymak K. Protective effects of L-Carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. Clin Exp Pharmacol. 2006;33:119-24.

15. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. Altern Med Rev. 2007;12(4):331-42.

16. Servili M, Sordini B, Esposto S, et al. Biological activities of phenolic compounds of extra virgin olive oil. Antioxidants (Basel). 2013;3(1):1-23.

17. Visioli F, Galli C. Biological properties of olive oil phytochemicals. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(3):209-21.

18. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. J Nutr Biochem. 2006;17(7):429-45.

19. Calderón Guzmán D, Juárez Olguín H, Osnaya Brizuela N, et al. Oleic acid reduces oxidative stress in rat brain induced by some anticancer drugs. Chem Biol Interact. 2024;398:111086.

20. İşler D, Sirinyildiz F, Ek RO. Effect Of Ficus Carica (Fig) Seed Oil Administration on GSH levels, necrosis and cast formation in myoglobinuric acute kidney injury. Cukurova Medical Journal. 2022;47(1):152-60.

21. Wang J, Zhang Y, Fang Z, et al. Oleic acid alleviates cadmium-induced oxidative damage in rat by its radicals scavenging activity. Biol Trace Elem Res. 2019;190:95-100.

22. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 1979;95:351–8.

23. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38:1103-11.

24. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generationmore stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004;37:277– 85.

25. Gökçe E, Cihan P, Atakişi O, Kirmizigül AH, Erdoğan HM. Oxidative stress in neonatal lambs and its relation to health status and passive colostral immunity. Vet Immunol Immunopathol. 2022;251:110470.

26. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem. 2014;47(18):326–32.

27. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 1984;105:121-6.

28. Eckerson HW, Wyte MC, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet. 1983;35(6):1126–38.

29. Ozturk S, Tuglular S, Olmaz R, et al. Patients with crush syndrome and kisney disease: lessond learned from the earthquake in Kahramanmaraş, Türkiye. Kidney Int. 2024;106(5):771-6.

30. Vanholder R, Van der Tol A, De Smet M, et al. Earthquakes and crush syndrome casualties: Lessons learned from the Kashmir disaster. Kidney Int. 2007;71:17-23.

31. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. Semin Nephrol. 1998;5 (18):558-65.

32. Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. J Am Coll Surg. 1998;6(186):693-716.

33. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. Am J Kid Dis. 1997;29(3):465-77.

34. Janjua I, Bashir T, Haq MZU, Arshad MF, Sharif M. Severe hypothyroidism presenting with rhabdomyoliysis in a young patient. Cureus. 2021;13(3):e13993.

35. Visweswaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. Crit Care Clin. 1999;15(2):415-28.

36. Lin Y, Lin C, Cao Y, Chen Y. Caenorhabditis elegans as an in vivo model for the identification of natural antioxidants with anti-aging actions. Biomed Pharmacother. 2023;167:115594.

37. Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Taskiran R, Tastekin E, Kaymak K. Protective effects of L-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006;33(1-2):119-24.

38. Ustundağ S, Yalcin O, Sen S, Cukur Z, Ciftci S, Demirkan B. Experimental myoglobinuric acute renal failure: the effect of vitamin C. Ren Fail. 2008;30(7):727-35.

39. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. Kidney Int. 1996;49:314-26.

40. Martins N, Moutinho S, Magalhães R, et al. Oleic acid as modulator of oxidative stress in European sea bass (Dicentrarchus labrax) juveniles fed high dietary lipid levels. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2024;270:110929.

41. Deniz M, Şener G, Ercan F, Yeğen BÇ. Garlic extract ameliorates renal and cardiopulmonary injury in the rats with chronic renal faliure. Ren Fail. 2011;33(7):718-25.

42. Stefanovic V, Savic V, Vlahovic P, et al. Reversal of experimental myoglobinuric acute renal failure with bioflavonoids from seeds of grape. Ren Fail. 2000;22(3):255-66.

43. Avramovic V, Vlahovic P, Mihailovic D, Stefanovic P. Protective effect of bioflavonoid proanthocyanidin-BP1 in glycerol-induced acure renal failure in the rat:renal stereological study. Ren fail. 1999;21(6):627-34.

44. Santa-María C, López-Enríquez S, Montserrat-de la Paz S, et al. Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid. Nutrients. 2023;15(1):224.

45. Chander V, Singh D, Chopra K. Catechin, a Natural Antioxidant, Protects Against Myoglobinuric Acute Renal Failure Due to Rhabdomyolysis. Pharmacological Research. 2003;48:503-9.

46. Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on glycerol-induced acute renal failure in rat kidney. Toxicology. 2004;201(1-3):143-51.

47. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fattyacids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med. 1990;323(7):439-45.

48. Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. N Engl J Med. 1988;318(19):1244-8.

49. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. Ann Oncol. 2005;16(3):359-71.

50. Mastrangelo AM, Jeitner TM, Eaton JW. Oleic acid increases cell surface expression and activity of CD11b on human neutrophils. J Immunol. 1998;161(8):4268-75.

51. Demirer B, Yardımcı H. Besinsel Antioksidan Bileşenlerinin Maternal Ve Fetal Sağlık Üzerine Etkileri. Kocatepe Tıp Dergisi. 2021;22(2):147-54.

52. Carrillo Pérez C, María del Mar CC, and Sara Alonso T. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action. A review. Nutri Hosp. 2012;27(6):1860-5.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:386-389/Ekim 2025 Sayısı

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

REDÜKTE EDİLEMEYEN TRAVMATİK POSTERİOR KALÇA ÇIKIĞININ AÇIK GÜVENLİ CERRAHİ İLE REDÜKSİYONU İLE İLGİLİ NADİR BİR OLGU SUNUMU

A RARE CASE REPORT ABOUT REDUCTION OF IRREDUCIBLE TRAUMATIC POSTERIOR HIP DISLOCATION WITH OPEN SAFE SURGERY

Uğur YÜZÜGÜLDÜ, Özal ÖZCAN, Bilge Kağan YILMAZ, İbrahim Ethem BÜTÜNER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Travmatik kalça çıkığı hızlı değerlendirme ve redüksiyon gerektiren ortopedik bir acil durumdur. Uzun dönemde avasküler nekroz ve posttravmatik osteoartrit gibi ciddi morbiditelere neden olabilir. Bu olgu sunumunda trokanterik osteotomi uygulanarak açık redüksiyonla tedavi edilen travmatik kalça çıkığı ele alınmıştır. 50 yaşında sürücü kadın trafik kazası sonrası posterior superior sağ kalça çıkığı görüldü. Acil serviste sedasyon altında kapalı redüksiyon denendi ancak kalça redüksiyonu sağlanamadı. Genel anestezi altında tekrar kapalı redüksiyon denendi ancak redüksiyon başarısız olduğu için açık cerrahi yapılmasına karar verildi. Femur başının arka labrumu yırtıp arka kapsülü delerek düğme iliği fenomenine neden olduğu ve bu nedenle kapalı redüksiyon sağlanamadığı anlaşıldı. Redükte edilemeyen travmatik kalça çıkıkları literatürde nadir görülen olgulardır. Kapalı redüksiyon sağlanamadığı takdirde bu durumlarda düğme iliği fenomeni mutlaka düşünülmeli ve açık cerrahi yöntemler tercih edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Osteonekroz, Düğme İliği Fenomeni, Dislokasyon.

ABSTRACT

Traumatic hip dislocation is an orthopedic emergency that requires rapid evaluation and reduction. It may cause severe morbidities like avascular necrosis and posttraumatic osteoarthritis in the long term. This case report discusses a traumatic hip dislocation treated with open reduction using trochanteric osteotomy. A 50-year-old female driver experienced a posterior superior right hip dislocation following a traffic accident. Under sedation in an emergency room, closed reduction was attempted, but the reduction of the hip was not achieved. Under general anesthesia, closed reduction was reattempted, but then performing an open surgery was decided because of the unsuccessful reduction. It was understood that the femoral head tore the posterior labrum and passed out by penetrating the posterior capsule causing the buttonhole phenomenon; therefore, closed reduction was not accomplished. Irreducible traumatic hip dislocations are rare cases in the literature. The buttonhole phenomenon should be considered unless closed reduction can be achieved, and open surgical methods should be preferred.

KEYWORDS: Osteonecrosis, Buttonhole Phenomenon, Dislocation.

Geliş Tarihi / Received: 04.03.2023
Kabul Tarihi / Accepted: 25.07.2025
Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bilge Kağan YILMAZ
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı
E-mail: yilmazbk@gmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3378-2497, 0000-0002-2760-6761, 0000-0002-2765-7833, 0000-0001-8822-6263

INTRODUCTION

Traumatic hip dislocation is an orthopedic emergency that requires rapid evaluation and reduction (1). It may cause severe morbidities like avascular necrosis and posttraumatic osteoarthritis in the long term (2). Posterior traumatic hip dislocation is seen in more than %85 of cases (3). Hip dislocations with failed closed reduction are uncommon, Canale and Manugian reported an incidence of %3 (4).

We report a case in which the femoral head passes through the capsule due to trauma and cannot be successful in closed reduction due to being attached to the capsule. In this case report, we inform the short-to-mid-term results of traumatic hip dislocation treated with open reduction by performing trochanteric osteotomy.

CASE REPORT

A 50-year-old driver woman was brought to the emergency room (ER) by ambulance following a traffic accident. X-rays showed pneumothorax, multiple rib fractures, and posterior superior right hip dislocation **(Figure 1)**.

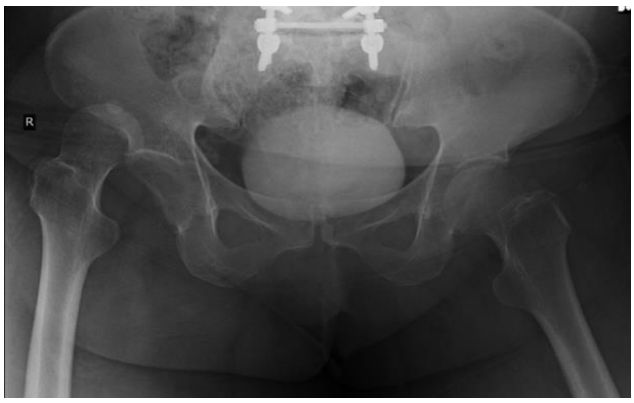


Figure 1: Patient's first X-ray after trauma

Computed tomography (CT) showed no fractures in the pelvis and lower extremity, which means isolated hip dislocation **(Figure 2)**. The patient was awake, and oriented (Glasgow Coma Scale 15/15), pO_2 was 82%, and a tube thoracostomy was performed due to pneumothorax. Under sedation in ER, closed reduction was attempted with the Bigelow maneuver, but the reduction of the hip was not achieved.

Under general anesthesia, closed reduction was reattempted, but then performing an open surgery was decided because of the unsuccessful reduction. Trochanteric osteotomy was served with a lateral (Hardinge) approach by sparing medial and lateral circumflex arteries. It was understood that the femoral head tore the posterior labrum and passed out by penetrating the posterior capsule causing the buttonhole phenomenon; therefore, closed reduction was not accomplished **(Figure 3)**.

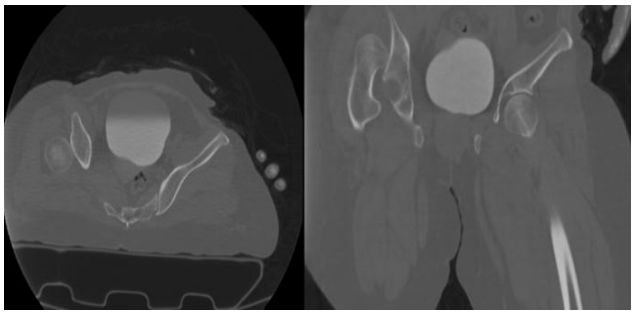


Figure 2: Patient's CT images after trauma

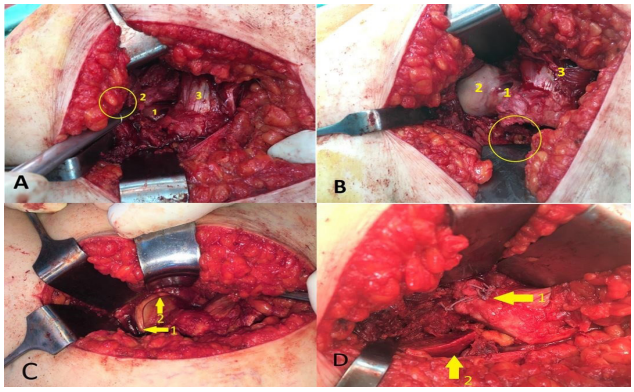


Figure 3: A)The first view of the surgical site from the lateral incision, the right hip deformed in flexion, internal rotation and adduction, the circled area shows the location of the femoral head. 1- Femur neck, 2- Ruptured capsule and buttonhole phenomenon, 3- Vastus lateralis muscle. B) Femoral head removed from the capsule, the circled area shows the location of the ruptured capsule, 1- Femur neck, 2- Femur head, 3- Vastus lateralis muscle. C) Post-reduction view, arrow number 1: shows posterior longitudinal labral tear, arrow number 2: shows anterior radial labral tear. D) Arrow number 1: shows sutured view of the capsule, arrow number 2: trochanteric osteotomy area.

The femoral head was securely inserted into the acetabulum through the ruptured capsule, and the labrum tear was sutured. After the capsule was repaired, the trochanter major was fixed with a cannulated screw. The open surgery was ended after it was tested that the femoral head did not dislocate with hip movements **(Figure 4)**.

At the 1st year of follow-up, it was seen that the patient had no pain, could climb stairs and walk with a single cane, and had a full range of motion. No avascular necrosis of the femoral head was detected in the patient's magnetic resonance imaging in the 1st year **(Figure 5)**.

Figure 4: Postoperative X-ray of the patient after reduction with visible fixation of the trochanteric osteotomy

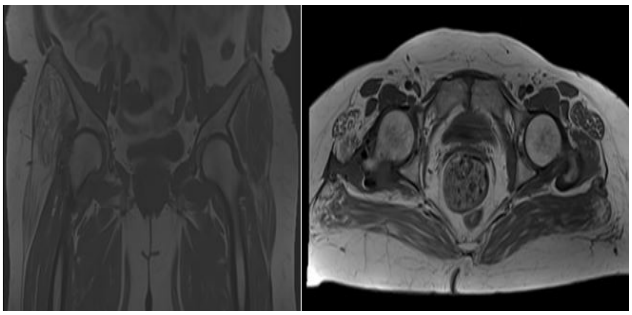


Figure 5: No sign of avascular necrosis on magnetic resonance imaging at 6th month follow up of patient

The patient's exercises for muscle strengthening have still been going on. Oral and written informed consent was obtained from the patient.

DISCUSSION

Hip dislocations are orthopedic emergencies that need to be treated immediately after diagnosis. The hip joint is strongly stable, and a significant force must be dislocated. Traumatic posterior hip dislocations generally occur after high-energy traumas due to a knee hitting the front panel in vehicle traffic accidents. The most common complication is osteonecrosis which occurs in 10-20% of patients, depending on the patient's age, injury severity, and reduction rate (5). Osteonecrosis may appear even after hip subluxation. Moreover, a delayed hip reduction is a significant risk factor for posttraumatic osteoarthritis. Upadhyay et al. reported in their 14-year follow-up of 74 uncomplicated hip dislocations without associated fractures that 16% of patients developed traumatic arthritis, and 8% developed secondary arthritis after avascular necrosis (6). The incidence of traumatic arthritis will dramatically increase when dislocations associated with acetabular fractures are included. Upadhyay and Moulton stated that the incidence of traumatic arthritis was as high as 88% in this group (7).

Hip dislocations with incomplete reduction may occur due to the effect of various soft tissues around. Canale and Manugian reported a series of hip dislocations in 54 patients where a fully closed reduction of 3 cases could not be accomplished (7). During open surgery, they observed that the femoral head ruptured and fastened the capsule (buttonhole phenomenon) in 2 cases. In 1 of the cases, the piriformis muscle crossed the femoral neck and prevented the reduction. El-Andaloussi et al. also reported in their case report that the femoral head ruptured and stitched the capsule (8). Proctor (9) and Slatis and Latvala (10) reported 1 case each in which the piriformis muscle crossed the femoral neck and prevented reduction. Slatis and Latvala also stated that the acetabulum was obstructed by the internal obturator, superior, and inferior gemellus muscles (10).

Trochanteric osteotomy is a surgical method performing selected cases like femoral head fractures, acetabular fractures, Perthes disease, and slipped capital femoral epiphysis. This method preserves the integrity of most external rotator muscles, providing a full view of the femoral head and acetabulum. Ganz et al. reported that all intact external rotator muscles prevent iatrogenic avascular necrosis of the femoral head (11), demonstrating that the deep branch of the medial femoral circumflex artery works and is protected from stretching by the obturator externus tendon during dislocation (12).

Irreducible traumatic hip dislocations are rare cases in the literature. The buttonhole phenomenon should be considered unless closed reduction can be achieved, and open surgical methods should be preferred. It has been reported that various soft tissues cause unsuccessful reduction. In our case, it was observed that the femoral head was fastened by penetrating the capsule and prevented reduction. A safe surgery can be performed with a trochanteric osteotomy to protect vascular structures and prevent femoral head avascular necrosis during reduction.

REFERENCES

1. Epstein HC, Wiss DA CL. Posterior fracture dislocation of the hip with fractures of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 1985;201:9–17.

2. Brooks RA, Ribbans WJ, Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ. Diagnosis and imaging studies of traumatic hip dislocations in the adult. In: Clinical Orthopaedics and Related Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2000.

3. Phillips AM, Konchwalla A, Rodríguez-Merchán EC, Goddard NJ. The pathologic features and mechanism of traumatic dislocation of the hip. In: Clinical Orthopaedics and Related Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2000.

4. Canale ST, Manugian AH. Irreducible traumatic dislocations of the hip. J Bone Jt Surg - Ser A. 1979;61(1):7-14.

5. Anderson K, Strickland SM, Warren R. Hip and groin injuries in athletes. Am J Sports Med. 2001;29(4):521-33.

6. Upadhyay SS, Moulton A, Srikrishnamurthy K. An analysis of the late effects of traumatic posterior dislocation of the hip without fractures. J Bone Jt Surg - Ser B. 1983;65(2):150-2.

7. Upadhyay SS, Moulton A. The long-term results of traumatic posterior dislocation of the hip. J Bone Jt Surg - Ser B. 1981;63(4):548-51.

8. El Andaloussi Y, Ait Essi F, Arssi M, et al. Irreducible traumatic dislocation of the hip caused by labral and capsular entrapment with a buttonhole effect. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2006;92(3):279-82.

9. Proctor H. Dislocations of the hip joint (excluding "central" dislocations) and their complications. Injury. 1973;5(1):1-12.

10. Slätis P, Latvala A. Irreducible traumatic posterior dislocation of the hip. Injury. 1974;5(3):188-93.

11. Nötzli HP, Siebenrock KA, Hempfing A, et al. Perfusion of the femoral head during surgical dislocation of the hip. J Bone Jt Surg - Ser B. 2002;84(2):300-4.

12. Ganz R, Gill TJ, Gautier E, et al. Surgical dislocation of the adult hip. J Bone Jt Surg - Ser B. 2001;83(8):1119-24.

Kocatepe Tıp Dergisi
Kocatepe Medical Journal
26:390-400/Ekim 2025 Sayısı

DERLEME/ REVIEWS

ÇOCUKLARDA ATOPİK DERMATİT TANI VE TEDAVİSİ

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Ümmügülsüm DİKİCİ, Öner ÖZDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Atopik dermatit, tekrarlayan egzamatöz lezyonlar ve yoğun kaşıntı ile karakterize, alevlenme ve iyileşme periyotlarıyla seyreden yaygın bir inflamatuvar cilt hastalığıdır. Yaşa göre lezyonların görüldüğü bölgeler değişmekle beraber, hastalık her yaştan ve etnik kökenden insanı etkilemektedir. Yoğun kaşıntının gece uyku düzenini bozması sonucu oluşan uykusuzluk, ağır egzamatöz lezyonların görüntüsü, kuru cildin sürekli bakım gerektirmesi, hastalar ve yakınları üzerinde psikososyal negatif etkilere neden olmaktadır. Bunun yanında epitel bariyer bütünlüğünün bozuk olması bu hastalarda gıda alerjisi, astım ve alerjik rinit dahil olmak üzere birden fazla komorbit hastalık riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Güçlü bir genetik yatkınlığı, epidermal disfonksiyonu, T hücre kaynaklı inflamasyonu ve mikrobiyal disbiyozu içeren patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Terapötik hedefler, kaşıntıyı azaltmaya ve hastalık kontrolünü sağlamaya odaklanan çok adımlı bir yaklaşım gerektirir. Hastalara temel cilt bakımı ve tetikleyicilerden kaçınma konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Üç yaşından küçük çocuklarda tetikleyici ajan olarak gıdalar, daha ileri yaşlardaki hastalarda ise aeroalerjenler akılda tutulmalıdır. Mikrobiyal disbiyozun düzeltilmesine yönelik probiyotik tedavi güncel literatürde yerini almaktadır. Tüm bunların yanında tedavinin her basamağında cildin nemlendirilmesi yer almalıdır. Nemlendirme, tedavi basamaklarının temelini oluşturmaktadır. Antihistaminiklerin kaşıntıyı gidermek amaçlı kullanılması tartışmalıdır. Sedatif etkili antihistaminiklerin kısa süreli kullanımının uyku üzerine olumlu etki yaptığı bilinmektedir. Hastalığın alevlenme döneminde ve/veya kronik/tekrarlayan lezyonlarda topikal antiinflamatuar ajanlar düşünülmelidir. Bununla birlikte, orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisi halen zordur. Yeni, etkili, güvenli ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Topikal ve sistemik tedavi seçenekleri olsa da atopik dermatitin günümüzde küratif bir tedavisi mevcut değildir. Fakat giderek artan sayıda yenilikçi ve hedefe yönelik tedaviler, dirençli atopik dermatiti olan hastalar da dahil olmak üzere hastalık kontrolünün sağlanması için umut vaat etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Atopik dermatit, Çocuk, Tanı, Tedavi.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin disease characterized by recurrent eczematous lesions and intense itching with periods of exacerbation and recovery. Although the areas where lesions occur vary depending on age, the disease affects people of all ages and ethnic backgrounds. Insomnia caused by intense itching disrupting night sleep patterns, the appearance of severe eczematous lesions, and dry skin requiring constant care cause negative psychosocial effects on patients and their relatives. Furthermore, impaired epithelial barrier integrity has been associated with an increased risk of multiple comorbid diseases, including food allergy, asthma, and allergic rhinitis in these patients. Its complex pathophysiology includes a strong genetic predisposition, epidermal dysfunction, T cell-mediated inflammation, and microbial dysbiosis. Therapeutic goals require a multi-step approach focused on reducing pruritus and achieving disease control. Patients should be advised on primary skin care and avoiding triggers. Foods should be considered triggering agents in children under three years of age, and aeroallergens should be considered in older patients. Probiotic treatment for correcting microbial dysbiosis takes its place in the current literature. Moisturizing the skin should be included in every step of the treatment. Skin moisturization is the cornerstone of all treatment steps. The use of antihistamines to relieve itching is controversial. It is known that short-term use of sedative antihistamines has a positive effect on sleep. Topical anti-inflammatory agents should be considered during flare-ups and/or chronic/recurrent lesions. However, moderate to severe atopic dermatitis remains difficult to treat. New, effective, safe, and targeted treatments are needed. Although topical and systemic treatment options exist, there is currently no curative treatment for atopic dermatitis. However, a growing number of innovative and targeted therapies hold promise for achieving disease control, including in patients with refractory atopic dermatitis.

KEYWORDS: Atopic Dermatitis, Child, Diagnosis, Treatment.

Geliş Tarihi / Received: 11.02.2024
Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2024
Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Ümmü Gülsüm DİKİCİ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı
E-mail: uglsm@hotmail.com
Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-7435-1108, 0000-0002-5338-9561

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD) hastaların ve yakınlarının sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyen, psikolojik etkiler oluşturan kronik inflamatuar, kaşıntılı bir cilt hastalığıdır (1). Bu derlemede güncel literatür ışığında çocuklarda AD'nin kliniğini, tanısını, tedavisini, doğal seyrini ve AD'ye eşlik edebilecek komorbid durumları anlatıyoruz.

EPİDEMİYOLOJİ

1970'lerden bu yana, AD insidansı sanayileşmiş ülkelerde 2 ila 3 kat artmış olup, çocukların yaklaşık %15-20'sini, ergenlerin %5-20'sini ve yetişkinlerin %1-3'ünü etkilemektedir (2). Bununla birlikte, Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması, prevalansın coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük ölçüde değiştiğini bildirmiştir (3).

Ülkemizde, ortalama 10 yaş grubu çocuklarda, beş farklı şehirde (Manisa, Ankara, Van, Antalya ve Trabzon) yapılan çok merkezli çalışmada yaşam boyu ve son 12 ay AD sıklığı araştırılmıştır. Yaşam boyu AD sıklığı %17.1, son 12 ay AD sıklığı %8.1, doktor tanılı egzama sıklığı %2.6 ve fizik muayenede fleksural dermatit sıklığı %3.6 bulunmuştur. Son bir yılda ve hayat boyunca görülen AD sıklığı şehirler arasında farklılık oluşturmuştur (4).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Atopik dermatit patofizyolojisi çok faktörlüdür. Genetik bozukluklar, epidermal bariyer defektleri, immün disregülasyon ve mikrobiyom değişiklikleri arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir (5). Genetiğin rolü ilk olarak, atopik hastalık öyküsü olan ebeveynlerin çocuklarında AD'nin daha yüksek oranda görülmesi ile tanımlanmıştır (6). Bunun yanında filaggrin, lorikrin ve involukrin gibi kornifiye zarf proteinlerindeki fonksiyon kaybı mutasyonları, derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasına, trans-epidermal su kaybının artmasına, deri pH'sında asiditenin azalmasına neden olarak AD gelişimine zemin hazırlar (7).

Filaggrin mutasyonu olan AD hastalarında filaggrin mutasyonu olmayan AD hastalarına göre; daha erken başlangıçlı AD kliniği görüldüğü, kliniğin daha ağır ve persistan seyrettiği, egzama herpetikum gibi komplikasyonların ve astım gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (8,9).

İmmünopatogenezde çok faktörlü etkileşim söz konusudur. Etkileşim içindeki hücreler arasında epidermal keratinositler, epitel hücreleri, lenfositler, antijen sunan dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri ve doğal (innate) lenfoid hücreler yer almaktadır. Hücre infiltrasyonunda ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositler ile daha az oranda CD8+ T lenfositler rol oynar (10). Gıda alerjenleri, aeroalerjenler ve otoantijenler immünopatogenezde yer alan hücreleri aktive ederler. Enflamatuvar cevap ortamda bulunan kemokinlerin etkisiyle oluşmaktadır. Özellikle, mast hücreleri ve bazofillerin aktifleşmesi ve degranüle olmasıyla ortama histamin, lökotrien, prostaglandin, proteaz gibi mediatörler ile TNF-a, IL-6, IL-8, IL-31 gibi pro-enflamatuvar sitokinler salınmaktadır. T yardımcı 2 (Th2) immün yanıtı, hasarlı deri epitel hücrelerinden salgılanan timik stromal lenfopoietin (TSLP) daha da pekiştirmektedir (11).

KLİNİK SEYİR VE BULGULAR

Atopik dermatit; akut alevlenmeler gösterebilen oldukça kaşıntılı egzamatöz deri lezyonlarıyla karakterizedir. Hastalık tipik olarak yaşa bağlı dağılım gösterir; akut, subakut ve kronik seyirli olabilir. Akut dönemde deri lezyonları; kaşıntılı eritematöz zeminde papüloveziküler lezyonlar ile karakterdedir, deri ödemlidir, sızıntı ve kabuklaşma oluşabilir. Subakut fazda, akut döneme ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaşma (likenifikasyon) ve ekskoriasyonlar vardır. Kronik dönemde ise eritem geri planda kalarak likenifikasyon belirgin hale gelir (10).

Hayatın her döneminde klinik bulgular ortaya çıkabilir, fakat AD en sık üç ile altı ay arasında başlar. Hastaların %60'ı hayatın ilk 12 ayında, %90'ı ise beş yaşından önce tanı alır (12). Lezyonların tutulum bölgeleri yaşa göre değişmektedir. İnfantil dönemde yanaklar, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve gövde tutulur. Aksillar ve inguinal alanlarda ve bez bölgesinde tutulum beklenmez (1). Daha ileri yaşlarda ise popliteal bölge, antekubital alan, el ve ayak bileği fleksör yüzleri tutulumu beklenen bölgelerdir. Göz çevresi ve el tutulumu da hastalığın ileri yaşta görülen tutulumlarıdır (1,10). Hastalığın kliniğinin oluştuğu yaşa göre AD; çok erken başlangıçlı (3 ay-2 yaş), erken başlangıçlı (2-6 yaş), çocukluk çağı başlangıçlı (6-14 yaş),

ergenlik çağı başlangıçlı (14-18 yaş), erişkin çağı başlangıçlı (20-60 yaş) ve çok geç başlangıçlı (> 60 yaş) olarak altı grupta sınıflandırılır (12). Atopik dermatit kliniğinin seyri, ağırlığı ve beraberinde gelişebilecek komorbid durumların değerlendirilmesi ve izlenmesi açısından bu sınıflama yol göstericidir. Örneğin çok erken ve erken başlangıçlı hastaların yaklaşık yarısında klinik olarak persistan özellik görülür ve bu gruplarda gıda alerjisi, alerjik rinit ve astım gibi diğer atopik hastalıklar gelişmektedir. Bu olguların büyük bir kısmında gıda ve/veya aeroalerjenlere karşı duyarlanma "atopi" saptanır (10). Atopik dermatit kliniği hafif şiddetten, ağır dereceye kadar farklı şiddetlerde olabilir. Hastalığın klinik şiddeti "Atopik dermatit skorlama ölçeği" *(Scoring of Atopic Dermatitis -SCORAD)* ile değerlendirilebilir. Bu skorlama sisteminde nesnel ve öznel veriler birlikte değerlendirmeye alınır ve bir hesaplama yöntemi kullanılır. Skor <25 ise AD hafif şiddette; 25 ile 50 arasındaysa orta; >50 ise ağır şiddette demektir (13).

TANISAL YAKLAŞIM

Atopik dermatit tanısı koyulması için özel bir laboratuvar bulgusu veya cilt biyopsisinde özel histopatolojik bir özellik yoktur. Atopik dermatit tanısı; hastanın öyküsü, deri lezyonlarının yaşa göre tipik dağılımı ve hastalığa eşlik eden bulguların varlığına bakılarak, klinik olarak konulur (10,14). Bunun yanında geçerliliğini koruyan tanı kriterleri tanımlanmıştır. Hanifin-Rajka tanı kriterleri en çok kullanılan tanı kriterleridir **(Tablo 1)**. Hanifin-Rajka tanı kriterleri, dört majör ve 23 minör kriterden oluşur ve tanı için hastanın en az üç major ve üç minör kritere sahip olması gerekir (15).

Tablo 1: Atopik dermatit tanısında Hanifin-Rajka tanı kriterleri (15)

Majör kriterler	
1.Kaşıntı 2.Kronik, yineleyen dermatit 3.Tipik morfoloji ve dağılım gösteren deri lezyonları (ergen ve erişkinlerde fleksural, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümlerde ve yüzde tutulum) 4.Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü	
Minör kriterler	
1. Artmış serum total IgE 2. Erken başlangıç yaşı 3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. Kserozis 5. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris 6. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları 7. Özgül olmayan el ve ayak dermatitlerine eğilim 8. Meme başı egzaması 9. Keilitis 10. Yineleyen konjonktivit 11. Deri enfeksiyonlarına eğilim 12. Keratokonus	13. Anterior subkapsüler katarakt 14. Yüzde solukluk ya da eritem 15. Orbital koyulaşma 16. Pitriyazis alba 17. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme 18. Terlemeye bağlı kaşıntı 19.Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans 20. Perifolliküler belirginleşme 21. Besin intoleransı 22. Ön boyun kıvrımları 23. Beyaz dermografizm

Öyküde cilt kuruluğu, lezyonların tekrarlayıcı vasıfta olması ve kaşıntının eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır. Cilt kuruluğu ve kaşıntı; AD tanısı için mutlak olması gereken bulgular arasında yer almaktadır. Kaşıntının eşlik etmediği durumda AD tanısından uzaklaşılmaktadır (10). Atopik dermatit hastalarında lezyonların uygun tedavilerle düzelebileceği, lezyonların tedavi olmadan kendiliğinden de remisyona girebileceği bilinilmektedir. Hastanın kliniğinde akut alevlenmelere ve şikayetlerinin tekrarlamasına neden olan tetikleyici faktörlerin (iritan, alerjen, enfeksiyon ve stres gibi) sorgulanması, tedavinin etkinliğinin sağlanması ve iyilik halinin devamı için çok önemlidir. Ailede ve/veya hastada eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı da (alerjik rinit, astım, gıda alerjisi, vb.) öğrenilmelidir (10).

Semptomları tetikleyen ajan olarak gıdadan şüphelenilmesi durumunda, gıda alımından sonra lezyonlar oluşana kadar geçen süre AD immünopatogenezi hakkında yönlendirici olmaktadır. Çünkü AD gıda alerjileri arasında hem erken hem geç reaksiyonun beraber görülebildiği mikst tip reaksiyon olarak bilinmektedir. Erken reaksiyonlar (ilk 4-6 saatte) IgE aracılı olmaktayken, geç reaksiyonlar IgE aracılı olmaksızın günler içerisinde ortaya çıkabilmektedir. Her iki reaksiyonun beraber olması halinde gıda alımı sonrası hem erken dönemde hem geç dönemde lezyonlar oluşabilir. Bu nedenle ailelerin olası gıdadan şüphelenmeleri her zaman mümkün olmayabilir (14,16). Tetikleyici ajan olarak aeroalerjen ve/veya gıda duyarlılığını saptamak için serum alerjen spesifik IgE (sIgE) ölçümü ve /veya deri prik testi (DPT) yapılabilir. Bu testlerin negatif olması AD tanısını dışlamaz. Bunun yanında tam kan sayımında serum total IgE yüksekliği ve/veya eozinofili varlığı da tanı koydurucu değildir, fakat tanıyı destekler (14). Gıda alerjisinden şüphelenilen, sIgE ve DPT'de duyarlılık saptanmayan çocuklarda IgE aracılı olmayan duyarlanma olarak süt, yumurta, kuruyemiş, buğday, susam gibi ülkemizde alerjisi sık görülen gıdalar akılda tutulmalıdır. Öykü bu yönde derinleştirilmelidir. Gıda ile AD arasındaki ilişkiyi tanımlamak adına kısa süreli (en az 2 hafta) eliminasyon diyeti planlanıp, eliminasyona cevap sonrası gıda provokasyon testi yapılmalıdır. Gıda provokasyonu sonrası hasta AD kliniğinin tekrar oluşması açısından takip edilmelidir. Provokasyon testlerinin ani sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilmesi riski nedeniyle deneyimli alerji kliniklerinde yapılması önemlidir (10).

AYIRICI TANI

Hastanın yaşı, cinsiyeti, egzamanın yerleşim yeri, lezyonun etyolojik ve morfolojik özellikleri, eşlik eden sistemik bulguların varlığı, beraberinde laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda önemlidir. Ayrıcı tanıya giren kronik dermatozlar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalık ve diğer hastalıklar özetlenmiştir **(Tablo 2)** (17).

Tablo 2: Atopik dermatit ayırıcı tanısı (17)

Tanı	Yaş	Etyoloji	Morfoloji	Diğer özellikler
Kontakt dermatit	Her yaş etkilenir	Aşırı duyarlılık reaksiyonu	Eritemli veziküller	Maruziyet yerinde döküntü meydana gelir
Uyuz	Her yaş etkilenir	Paraziter enfeksiyon	Lineer eritemli papüller	Geceleri yoğun kaşıntı
Seboreik dermatit	Her yaş etkilenir	Bilinmiyor	Sarı, yağlı pullanma	Saç derisi ve yüzde dağılım gösterir
Viral döküntüler	Çocuklarda sık görülür	Viral enfeksiyon	Yaygın eritematöz maküller ve papüller	Hastalıktan sonra düzelir
Sedef hastalığı (Psöriazis)	Çocuklarda nadir görülür	İmmun aracılı	Gümüş pullu eritematöz yamalar	Tırnak tutulumu olabilir
Dermatit herpetiformis	Çocuklarda nadir	Otoimmün	Simetrik veziküller ve papüller	Gluten duyarlılığı ile ilişki
Molluscum contagiosum	Çocuklarda yaygın	Viral enfeksiyon	Kümeler halinde ten rengi papüller	Genellikle aylar içinde düzelir
İmpetigo	Çocuklarda yaygın	Bakteriyel enfeksiyon	Bal rengi kabuklar	Çok bulaşıcı
Tinea korporis	Çocuklarda yaygın	Mantar enfeksiyonu	Kabarık kenarlı, eritematöz, halka şeklinde yamalar	Vücut kıvrımlarında sık görülür
Numuler egzama	Çocuklarda nadir	Bilinmiyor	Halka şeklinde eritematöz yamalar	Yamalar haftalar, aylar sürebilir
Ürtiker	Çocuklarda yetişkinlere göre daha az	İmmun aracılı	Eritemli papüller veya plaklar	Genellikle 24 saat içinde düzelir
Kutanöz T hücreli lenfoma	Çocuklarda nadir	Bilinmiyor	Eritematöz, kuru lezyonlar	Döküntü yavaş yavaş gelişir
Hiper IgE sendromu	Çocukluk çağında tanı alır	Genetik mutasyon	Ağır egzematöz lezyonlar	Cilt abseleri, sık hastalanma, IgE >2000 kU/l,
Wiskott-Aldrich sendromu	Erken çocukluk çağında tanı alır	Genetik mutasyon	Cilt kuruluğu, egzema benzeri lezyonlar	Hematokezya, mikrotrombositopeni, peteşi, sık hastalanma
Fenilketonüri hastalığı	İnfantil dönemde tanı alır	Kalıtsal enzim eksikliği	Yüzde egzema benzeri lezyonlar	Açık ten ve mavi göz rengi, mikrosefali
Biotinidaz eksikliği	İnfantil dönemde tanı alır	Kalıtsal enzim eksikliği	Vücutta ve saçlı deride ertematöz ve eksfoliyatif lezyonlar	Konvulziyon, hipotoni, gelişme geriliği

Güncel klinik yaklaşımda özellikle erken çocukluk ve bebeklik döneminde AD ile en çok karışan lezyon seboreik dermatittir. Seboreik dermatitte (SD) kaşlar, burun, saçlı deri, kulak içi ve kulak arkası, koltuk altı ve kasık bölgesi sıklıkla tutulum gösterir. Atopik dermatitte ise bu bölgeler tutulmaz. Seboreik dermatitte lezyonlar eritemli zeminde sarı skuamlar şeklindedir. Kaşıntı hiçbir zaman AD kadar şiddetli değildir. Seboreik dermatit ve AD arasındaki farklar belirtilmiştir **(Tablo 3)** (18).

Tablo 3: İnfantil seboreik dermatit ve atopik dermatit arasındaki farklar

	İnfantil seboreik dermatit	Atopik dermatit
Başlama yaşı	<2-10 hafta	<1 yaş
Tutulum alanı	İntertriginöz alan (aksilla ve inguinal kıvrımlar), kaşlar, kulak arkası kıvrımlar, nazolabial kıvrımlar, boyun	Yanaklar, ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri
Görünüm	Sarı yağlı pullanma, Somon rengi açık pembe lezyon	İnce kuru pullanma, açık kırmızı renkte lezyon
Kaşıntı	Hafif	Ciddi

Uyuz vakaları ülkemizde son birkaç yılda ciddi oranda artış göstermiştir. Tanının erken konulması bulaşın önüne geçilmesi açısından önemlidir. Atopik dermatit ile karıştırılması hastanın doğru tedaviye ulaşmasını geciktirmektedir. Bebeklerde AD'in el içi ve ayak tabanını tutmaması, uyuz hastalığında ise el içi ve parmak arası tutulumunun belirgin olması ayırıcı tanıda öne çıkmaktadır. Bunun yanında aile öyküsü ve gece uykudan uyandıran kaşıntı uyuz hastalığını düşündürmelidir (19). Eritemli zeminde sedefi renkli skuamlarla karakterize psöriazis, AD ile ayırıcı tanıya giren diğer bir dermatozdur. Psöriaziste diz, dirsek ve saçlı deri tutulumu beklenir. Tırnak ve eklem tutulumu olabilir. Lezyonların yerleşim yeri ve üzerinde sedefi renkte pullanmaların olması AD'ten ayırımını sağlar (20).

Yerinde ve uygun tedaviye yanıt vermeyen, beraberinde büyüme ve gelişme geriliğinin, yaygın eritroderminin, tekrarlayan cilt enfeksiyonlarının, sistemik enfeksiyonların, dismorfik bulguların eşlik ettiği AD'li hastalarda primer immun yetmezlik hastalıkları (doğuştan gelen bağışıklık kusurları) ve metabolik hastalıklar ön planda düşünülmelidir (10).

TEDAVİ

Atopik dermatit akut alevlenme ve aralarda iyilik haliyle dalgalı seyir gösteren, çok faktörlü kronik bir dermatozdur ve devamlı tedavi gerektirir. Bu nedenle AD'li tüm pediatrik hastalar ve hastalara bakım verenler sürekli hastalık eğitimi almalı ve AD eylem planı geliştirmelidir (21). Tedavinin ana başlıklarını tetikleyicilerden korunma, deri bariyer fonksiyonun düzeltilmesi ve cildin nemlendirilmesi, anti-inflamatuvar, anti-pruritik ve anti-mikrobiyal tedavi oluşturur. Tedavi planlaması hastanın ve ailesinin yaşam koşullarına, eğitim düzeyine ve tedavinin uygulanabilirliğine göre yapılmalıdır (10).

HASTA VE AİLE EĞİTİMİ

Atopik dermatitli pediatrik hastalarda, potansiyel olarak uyku kalitesinin bozulmasıyla daha da kötüleşen, sosyal ve entelektüel gelişimleri üzerinde çeşitli olumsuz etkilere sahip olabilen bir dizi davranış problemi ortaya çıkabilir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum temelli 19 araştırmada, toplam 2-17 yaş arası 354.416 çocuk ve 18 yaş üstü 34.613 yetişkin hakkındaki veriler analiz edildiğinde, AD'li çocukların dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı alma olasılığının arttığı görülmüştür (23). Bu nedenle, pediatrik AD'in etkisi, hastalığın

patolojik yapısının ötesine uzanmaktadır. Hem hastalar hem de aileleri için AD'in psikososyal yönlerinin dikkate alınması, tedavinin gerekliliği ve devamlılığı konusunda bilgilendirilmeye ve eğitime olan ihtiyaçları göze çarpmaktadır. Hastalığın izleminde ve tedavide başarının sağlanmasında doktor ve aile/çocuk arasındaki iş birliği çok önemlidir. Bu bağlamda öncelikle hastanın şikâyetleri ve tedaviden beklentileri dikkatle dinlenmelidir, soruları yanıtsız bırakılmamalıdır. Daha sonra hastalığın seyri, tedavinin hedefleri, bileşenleri, tedavide uygulanan ilaçlar, bu ilaçların yan etkileri ve faydaları, akut alevlenmelerde yapılması gerekenler konusunda detaylı bir eğitim verilmelidir (10). Nitekim Al-Naqeeb ve arkadaşları birinci basamak sağlık hizmetine başvuran çocuklar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, çoğu hastanın cilt bariyerine zarar verebilecek cilt bakım uygulamalarını kullandığını görmüşler ve hastaların uygun tedavi uygulamalarına rehberlik edecek önerilere olan ihtiyaçlarının altını çizmişlerdir (24).

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLERDEN KORUNMA

Atopik dermatitli hastalarda akut alevlenmeye neden olabilecek etkenler irritanlar, alerjenler, mikroorganizmalar ve stres alt başlıklarında toplanabilir (25). İritan olarak en çok bilinen ve günlük hayatta maruz kalınan etkenler; sabunlar, deterjanlar, yünlü kaba kumaşlar, parfüm içeren nemlendiriciler ve kozmetik ürünleridir. Deriyi tahriş edebilecek ve kurutabilecek bu etkenlerden uzak durulmalı, çamaşır yıkarken yumuşatıcılardan kaçınılmalı ve mümkünse çamaşırlar deterjandan arındırmak için bol su ile durulanmalıdır. Yeni alınan kıyafetler yıkatılmadan giyilmemelidir. İdeal olarak hastanın terlememesi ve kaşınmaması için oda ısısının 18-22°C arasında tutulması önerilmektedir (26). Duyarlı hastalarda gıdalar (süt, yumurta, buğday, soya, kuru yemişler) ve aeroalerjenler (ev tozu akarı, polenler, küfler ve hayvan epiteli) akut alevlenmeye neden olabilirler (25). Gıda alerjisinin tetiklediği AD daha çok küçük yaş grubunda (<3 yaş) görülürken, ileri yaşlarda gıdalara tolerans gelişirken aeroalerjenler ön plana çıkmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda aeroalerjen olarak en sık ev tozu akarları görülmektedir. Ev tozu akarına karşı alınan önlemlerin AD alevlenmesini azalttığıyla ilgili veriler çelişkili olsa da hastada oluşan duyarlanmaya karşı alınacak önlemler yaşam kalitesinde artışa neden olmaktadır. Özellikle hastanın yattığı odanın sık havalandırılması, odada az eşya bulundurulması, yün ve kuş tüyü yastık yatak ve yorganların kullanılmaması, yastık kılıflarının ve yatak örtülerinin haftada bir yıkanması, ev akarlarına karşı koruyucu yastık ve yorgan kılıfların kullanılması ev tozu akarına karşı alınabilecek temel önlemlerdir (27).

NEMLENDİRME VE DERİ BARİYER FONKSİYONUNUN DÜZELTİLMESİ

Atopik dermatitte tedavinin temelini deri bakımının sağlanması oluşturur. Epitel bariyer fonksiyonu bozuk, duyarlılığı ve geçirgenliği artmış, kuru olan derinin hidrasyonu, nemlendiriciler ile düzenli olarak desteklenmelidir. Çünkü epitel bariyer fonksiyon bozukluğunun varlığı trans epidermal su kaybının artmasına ve cildin kurumasına neden olur. Deriden alerjen ve iritan girişini kolaylaştırır ve inflamasyon süreklilik kazanır. Bu kısır döngünün kırılmasında temel basamak derinin hidrasyonunun sağlanmasıdır (10). Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak tedavinin her basamağında cilt düzenli olarak her gün nemlendirilmelidir. Nemlendiriciler akut alevlenmeleri azaltarak, kortikosteroid kullanım ihtiyacını azaltmakta, dolaylı olarak ilaca bağlı yan etkiyi de azaltmaktadır (28). Nemlendirme hafif AD'de temel tedavi basamağı iken orta-ağır klinikte tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır. Atopik dermatit hastalarının kapsamlı ve uzun süreli tedavi yönetimleri **Tablo 4**'te özetlenmiştir (29).

Tablo 4: Çocuklarda atopik dermatit tedavisine kapsamlı ve uzun süreli yaklaşım (29)

Hafif AD	Orta AD	Şiddetli AD
Yer yer kuru cilt alanları, hafif kaşıntı, yaşam veya uyku kalitesi üzerinde minimum etki	Kuru cilt, sık kaşıntı, ciltte kızarıklık, ekskoriasyon, yaşam ve uyku kalitesi üzerinde önemli etki	Günlük rutini ve uykuyu ciddi şekilde engelleyen geniş kuru cilt alanları, sürekli kaşıntı, ekskoriasyon ve deride soyulma
Temel bakım tedavisi • Düzenli nemlendirici kullanımının yanı sıra sabun içermeyen temizleyiciler kullanılarak ılık suda banyo yapmayı içeren cilt bakımı • Tahriş edici maddelerden (örneğin sabunlar, yün), aşırı sıcaktan ve kanıtlanmış alerjenlerden kaçınma	**Temel bakım tedavisi** - Hafif hastalık için temel idame tedavisinin tüm unsurlarına ek olarak: - İdame TKS - veya: idame TKİ - veya: Crisaborole %2 - ve/veya: Özellikle tekrarlayan cilt enfeksiyonları olan hastalarda seyreltik çamaşır suyu banyoları ve diğer antiseptik önlemler	**Temel bakım tedavisi** • Orta dereceli hastalık için temel idame tedavisinin seçilmiş unsurlarına ek olarak: • Bir AD uzmanına yönlendirme • Fototerapi • Dupilumab • Sistemik immün baskılayıcı tedavi • AD kontrolsüz kalırsa diğer seçenekler: – Islak sargı tedavisi – Hastaneye yatış
Akut tedavi • İltihaplı cilde uygulanan düşük ila orta etkili TKS • veya: TKİ • veya: Crisaborole %2	**Akut tedavi** • İltihaplı cilde uygulanan orta ila yüksek etkili TKS, diğer hassas alanlar için düşük etkili TKS • veya: TKİ • veya: Crisaborole %2	**Akut tedavi** • İltihaplı cilde uygulanan orta ila yüksek etkili TKS, diğer hassas alanlar için düşük etkili TKS • 7 gün sonra çözümlenmezse aşağıdakileri göz önünde bulundurun: – Potansiyel uyumsuzluk – Enfeksiyon – Yanlış teşhis – Tedavide uygulanan kremlerle kontakt dermatit – Bir AD uzmanına yönlendirme

Hafiften orta dereceye ilerleme: Uygun TKS kullanımına, antiseptik önlemlere ve tahriş edici maddelerden kaçınmaya rağmen semptomlar devam ettiğinde.

Orta düzeyden şiddetli düzeye ilerleme: TKS/TKİ/crisaborole reçeteli tedavisinin agresif seyrine rağmen semptomlar devam ettiğinde, özellikle günlük rutin, uyku veya psikososyal sağlık üzerinde büyük bir olumsuz etki olduğunda.

AD: atopik dermatit, TKS: topikal kortikosteroid, TKİ: topikal kalsinörin inhibitörü

Nemlendiricilerin içerisinde değişik oranlarda emolyent (yumuşatıcı), nem tutucu (humektan) ve kapatıcı (okluziv) maddeler bulunmak-

tadır. Yumuşatıcılar (glikol, gliseril asetat) cildin lipit yapısını taklit ederek su içeriğinin artmasına, trans epidermal su kaybının azalmasına neden olur. Humektanlar (gliserol, üre) epidermise su çekerek epidermisin nemlendirilmesini sağlarlar. Okluzivler (vazelin, dimetikon) ise cilt üzerinde hidrofobik bir katman oluşturarak deriden buharlaşmayla su kaybını önlerler (30,31). Piyasada krem, merhem, yağ ve losyon formunda nemlendiriciler bulunmaktadır. Su bazlı olanların yaz aylarında, yağ bazlı olanların kış aylarında kullanılması önerilmektedir. Nemlendirici seçilirken hastanın yaşı, lezyonların şiddeti ve tedavi maliyeti dikkate alınmalıdır. Deride irritasyona neden olabilecek boya, parfüm ve koruyucu madde içeren nemlendiriciler önerilmemelidir (31). Nemlendirici yerine hindistan cevizi yağı, zeytin yağı, badem yağı gibi saf yağ ürünlerinin kullanılması trans epidermal su kaybını artırarak deriyi kuruttuğu ve iritasyona neden olduğu için tavsiye edilmez (32). Bunun yanında lezyonlu cilt üzerine doğrudan nemlendirici kullanımı ciltte iritasyona neden olabilir. Bu akut alevlenme durumunda önce inflamasyon baskılanmalıdır.

Hurimukai ve ark. yenidoğan döneminde cilt bariyerinin bir nemlendirici ile korunmasının AD gelişimini ve alerjik duyarlılığı önleyip önlemediğini araştırmak amacıyla prospektif, randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Atopik dermatit açısından yüksek risk taşıyan (AD'li bir ebeveyne veya kardeşe sahip olan) 118 yenidoğandan 59'una yaşamlarının ilk 32 haftası boyunca günlük olarak emülsiyon tipi bir nemlendirici uygulanmışlardır. Nemlendirici alan yeni doğanlarda 32. hafta itibarıyla kontrol deneklerine göre yaklaşık %32 daha az AD/egzama görmüşlerdir (33). Buna karşılık Kelleher ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışması sonucunda; düşük ile orta kesinlikteki kanıtlara dayanarak, sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk yılında nemlendiriciler ile cilt bakımı yapılmasının egzamayı önlemede etkili olmadığını, gıda alerjisi riskini artırabildiğini ve muhtemelen cilt enfeksiyonu riskini de artırdığını raporlamışlardır (34).

TOPİKAL ANTİ-ENFLAMATUVAR TEDAVİLER

Topikal ajanın yeterli güçte, yeterli dozda ve doğru uygulanması, etkili topikal tedavinin üç temel prensibidir (35). Uygulama sırasında ilacın emiliminin artması için cildin nemli olması gerekmektedir. Krem formunda topikal anti-enflamatuvar ajanlar kullanılacaksa 15 dakika öncesinde, merhem formunda topikal antienflamatuvarlar kullanılacaksa 15 dakika sonrasında cilt nemlendirilmelidir (36).

TOPİKAL KORTİKOSTEROİDLER

Anti-enflamatuvar tedavide ilk seçenek ilaçlar topikal kortikosteroidlerdir (TKS) (14). Tedavide kullanılacak TKS'nin gücü; hastanın yaşına, lezyonun yerine ve kliniğin şiddetine göre belirlenmelidir. Niedler, TKS'leri etki güçlerine göre dört sınıfa ayırmıştır **(Tablo 5)**. Derinin ince olduğu özellikle yüz ve göz kapaklarındaki lezyonlara zayıf etkili TKS kullanılması önerilirken, potensi en yüksek grup olan sınıf IV TKS'lerin çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (32).

Tablo 5: Topikal kortikosteroidlerin etki güçlerine göre sınıflandırılması (Niedler sınıflaması)

Sınıf IV (çok güçlü)	Diflukortolon valerat Betametazon dipropiyonat Klobetazol propiyonat
Sınıf III	Mometazon furoat Flutikazon propiyonat Dflukortolon valerat Halometazon monohidrat Betametazon valerat Fluokortolon
Sınıf II	Hidrokortizon butirat Flumetazon pivalat Triamsinolon asetonid Metilprednizolon aseponat Flusinolon asetonid Prednikarbat Klobetazon butirat
Sınıf I (Az güçlü)	Prednizolon Hidrokortizon asetat Hidrokortizon

Tetikleyici ajanlardan uzak durmasına ve cildini düzenli nemlendirmesine rağmen akut alevlenme yaşayan hastalarda TKS, günde iki kez iki hafta süreyle kullanılabilir. TKS'nin potensi kliniğin şiddetine göre belirlenmelidir: hafif semptomlar varsa (hafif kaşıntı, pullanma) düşük ya da orta potensli (sınıf I veya II), orta derecede eritem, pullanma, az sayıda papül ve ekskoriasyon varsa orta ya da güçlü (sınıf II veya III); şiddetli ödem, infiltrasyon, likenifikasyon veya erozyon, ekskoriasyon ve kaşıntılı nodüller varsa güçlü TKS (grup III-IV) tercih edilebilir (29) (Tablo 4). Tedavi aniden kesilirse lezyonlar tekrarlayabilir, bu nedenle tedavinin azaltılarak kesilmesi önemlidir. Son zamanlarda kliniği orta-ağır şiddette olan, düzenli nemlendirici kullanmasına rağmen vücudun aynı yerlerinde sık tekrarlayan alevlenmeleri olan hastalara proaktif tedavi önerilmektedir. Proaktif tedavi olarak sınıf I veya

II TKS'ler haftada 2 gün, günde bir kez uygulanır (37). Diğer yandan çocuklarda uzun süreli güçlü TKS'lerin kullanılması hipotalamo-pituiter aksın baskılanmasına, Cushing sendromu gelişimine, büyüme geriliğine neden olabilir. Bu sistemik yan etkilerin çoğu ajanların uygunsuz kullanımı ile ilgilidir. Bu nedenle ailelerin TKS reçete ederken ailelerin uygun dozda, doğru sürede kullanımı konusunda eğitilmesi çok önemlidir (38).

TOPİKAL KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Atopik dermatit tedavisinde kullanılan diğer topikal anti-inflamatuar ajanlar topikal kalsinörin inhibitörleridir (TKİ). Pimekrolimus ve takrolimus adında iki farklı preparat mevcuttur. Pimekrolimus krem 3 aylıktan itibaren kullanılmak üzere onay almıştır. Takrolimus ise %0.03 pomad formu 2 yaş üzeri, %0.1 pomad formu 15 yaş üzerinde kullanılabilmektedir (10).

Topikal kalsinörin inhibitörleri kalsinörin bağımlı T hücresi aktivasyonunu inhibe ederler ve proinflamatuar sitokinlerin ve mediatörlerin üretimini baskılarlar. Mast hücre degranulasyonunu inhibe etmeleri kaşıntıyı azaltmalarını sağlar. Anti-inflamatuar etkileri TKS'lere göre zayıftır. Fakat sadece immün hücrelere etkili olmaları, fibroblastları etkilememeleri ve deride atrofiye neden olmamaları avantajlarıdır. Bu ilaçların tedavide asıl kullanım amaçları TKS kullanım ihtiyacını azaltmaktır (14). Uzun süreli TKS kullanması gereken, TKS'lere direnç geliştiren veya yan etkiler gözlenen hastalarda TKİ öncelikle tercih edilmelidir. Bunun yanında göz kapakları, yüz, genital bölge gibi hassas alanlarda TKS'lere göre yan etkilerinin daha az olması nedeniyle TKİ kullanılması önerilmektedir (38).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin proaktif tedavi olarak haftada iki kez kullanımın yaşam kalitesini arttırdığı, akut alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir. Topikal kalsinörin inhibitörleri ve TKS'lerin aynı anda aynı bölgede kullanılması önerilmemektedir (39). Ek olarak, TKİ'nin en sık görülen lokal yan etkisi tedavinin başlangıcında görülen yanma, batma ve kaşıntıdır. Bu şikayetler tedavinin devamında birkaç gün sonra geçmektedir. Hastaların ve ailelerinin bu yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi tedavinin devamlılığı açısından önemlidir (10).

TOPİKAL FOSFODİESTERAZ (PDE4) İNHİBİTÖRÜ

Crisaborol merhem benzoksaborol fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. PDE4 inhibisyonunu siklik AMP'deki fosfatı taklit ederek yapar. Bunun sonucunda Th2 sitokinleri baskılayarak hücresel enflamasyonu azaltır (40). Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da çocuklarda AD tedavisinde kullanım onayı olan ajanın Türkiye'de kullanım onayı bulunmamaktadır.

FOTOTERAPİ

Fototerapi şiddetli AD hastalarında temel bakım tedavisi ve idame tedavisine rağmen lezyonların düzelmemesi halinde uygulanmaktadır (Tablo 4). Kabinde tek başına durabilecek ve komutlara uyabilecek (>8 yaş) çocuklar ve erişkinlerde uygulanabilir. Ultraviyole ışınlar, enflamatuvar hücrelerde apopitoza neden olur, nöropeptid ve nörotropinlerin salınımını azaltır. Bunun yanında Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin göçünü azaltır. Dar bantlı ultraviyole B (UVB) tedavisi ile geniş bantlı UVB'ye göre daha iyi yanıt alınmaktadır. Kliniği daha ağır olgularda yüksek doz UVA1 tercih edilmelidir (41). Fototerapi uygulanan hastalar mutlaka cildini nemlendirmelidir. Fototerapinin etkisi geç başlayacağı için topikal anti-inflamatuar ajanlara devam edilmelidir (35).

ISLAK SARGI TEDAVİSİ

Ciltte akut enflamasyonun, çatlakların ve sulanmanın olduğu durumlarda, topikal krem ve merhemler yanma ve batma hissi oluşturduğu için etkin kullanılamaz. Topikal tedavi öncesinde bu olgularda ıslak sargı yapılabilir. Islak sargının amacı cildi nemlendirmek ve topikal tedavilerin ciltten emilimini arttırmaktır. Orta-ağır AD alevlenmelerinde 7-14 gün süreyle kullanılabilir. Fakat ıslak sargı tedavisi sırasında kullanılan TKS'lere bağlı gelişebilecek deri hasarı ve sekonder enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (42).

KAŞINTININ YÖNETİMİ

Atopik dermatitli hastalarda uyku sorunları oluşturan, hastaların sosyal hayatlarını önemli düzeyde etkileyen kaşıntı, hastalığın yönetiminde en önemli basamaklardan birisidir. İyi tedavi edilmemiş bir AD hastasında, kuru derinin kaşınması, kaşınan derinin hasarlanması, hasarlı deride inflamasyonun artması, devamında has-

tanın kısır döngüye girmesi kaçınılmaz sondur (10). Klinik pratikte oral ve topikal antihistaminikler kaşıntıyı gidermek için sıklıkla kullanılmaktadır, fakat bunların tek başına kullanılması fayda sağlamaz. Hatta topikal antihistaminikler kliniği kötüleştirebilir (38). Kaşıntıyı önleyebilmenin temelinde inflamasyonun kontrol altına alınması bulunmaktadır. Bu nedenle nemlendiriciler ve topikal anti-inflamatuvar ajanlar tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bunun yanında şiddetli kaşıntı nedeniyle uyku sorunu yaşayan hastalarda hidroksizin gibi sedatif antihistaminikler kısa süreli kullanılabilir (10). Kaşıntının giderilmesi için yeni tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Kannabinoid reseptör antagonistlerinden N-palmitoilethanolaminin kaşıntıyı %60 oranında azalttığı (43), kapsaisinin kutanöz sinirlerde nöropeptid birikimini engelleyerek kaşıntı tedavisinde etkili olabileceği belirtilmektedir (44).

ANTİ-MİKROBİYAL TEDAVİ

Atopik dermatit lezyonlarının arttığı zamanlarda, sekonder *Staphylococcus aureus (S. aureus)* enfeksiyonu saptandığında veya viral enfeksiyon gelişmesi durumunda sistemik antibiyotik veya antiviral tedavi kullanılmalıdır (14).

*Staphylococcus aureu*s kolonizasyonu orta-ağır kliniğe sahip AD olgularının %89'undan fazlasında vardır. *Staphylococcus aureus*'un toksinleri ekzojen proteaz inhibitörleri olarak etki gösterir, deri bariyerine ciddi hasar verir ve lezyonların alevlenmesini tetikler. Bu nedenle son zamanlarda sık alevlenme gösteren orta-ağır egzamalı hastalarda *S. aureus* kolonizasyonunu önlemek için antimikrobiyal tedavilerin kullanılması önerilmektedir (35). Bu amaçla hastalar çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, Na-OCl) içeren banyolar yapabilir. Çamaşır suyu banyoları ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle, ulaşılabilir alternatif bir antiseptik tedavidir (45). Banyo, 125 mL %6'lık ev tipi çamaşır suyunun 150 litrelik küvete karıştırıldıktan sonra hastanın suyun içine beklemesi şeklinde yapılmalıdır. Genel kabul edilen uygulama, tekrarlayan cilt enfeksiyonları olan orta-ağır AD'li hastalara haftada iki veya üç kez, beş ile on dakika süre ile uygulanması şeklindedir (38).

PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER

Epidemiyolojik veriler, alerjik çocukların sağlıklı çocuklardan farklı bir bağırsak florasına sahip olduğunu göstermektedir. Alerjik olmayan sağlıklı çocuklar daha yüksek *Clostridia* ve daha düşük *Bifidobakteri* seviyelerine sahiptir. Bununla birlikte, alerjik olmayan çocukların bağırsak florasının bileşiminde *Bifidobakteriler* ve *Laktobasiller* daha yaygın olarak bulunur (46). *Bifidobakterilerin,* öncelikle Th2 tipi proalerjik yanıtın gelişimini engelleyerek, bakteriyel olmayan antijenlere karşı toleransı daha etkili bir şekilde teşvik ettiği varsayılmaktadır (47).

Atopik dermatit gelişimi için yüksek riske sahip çocuklarda prenatal ve erken postnatal dönemde probiyotik kullanımının AD gelişimini önleyici etkisi olabileceği yapılan çalışmalarda ve bu çalışmaları kapsayan meta-analiz raporlarında gösterilmiştir (48). Özellikle AD'yi önlemek için bir probiyotik kullanılacaksa, doğum öncesi dönemde (hamile kadına) ve daha sonra doğum sonrası dönemde (emziren anneye ve emzirilmiyorsa bebeğe) uygulanmalıdır. Sadece doğum öncesi veya doğum sonrası kullanımın, her iki dönemde kombine kullanıma kıyasla başarısız olduğu görülmüştür (49).

Carucci ve ark. yaptıkları randomize çift kör kontrollü prospektif çalışmalarında yaşları 6-36 ay arasında olan 100 AD hastasını iki gruba ayırmış, bir gruba plasebo diğer gruba ise *Lactobacilllus rhamnosus GG (LGG)* (1 x 10^{10} CFU/günlük) 12 hafta boyunca vermişlerdir (50). Çalışmada ortaya çıkan kanıtlar, AD hastalarında "Bağırsak-cilt aksının" önemli rolünün altını çizmektedir. Pediatrik AD hastalarında ek tedavi olarak LGG takviyesinin hastalığın klinik şiddetini, hastanın yaşam kalitesini iyileştirebileceğini ve topikal steroid kullanımını azaltabileceğini saptamışlar, bu klinik iyileşmelerin, cilt ve bağırsak mikrobiyomunun pozitif modülasyonuyla ve iyi bilinen immünomodülatör olan kısa zincirli yağ asitlerinden bütiratın artışı ile paralel olduğunu belirtmişlerdir (50).

SİSTEMİK TEDAVİLER

Temel tedavilere yanıt alınamayan olgularda tedaviye sistemik tedavilerin eklenmesi düşünülmelidir. Sistemik tedavi uygulanan hastalar orta-ağır AD kliniğine sahip hastalardır (29) (Tablo 4).

Sistemik tedavide immünsupresif ilaçlar veya immünomodulatör ajanlar kullanılır. Sistemik kortikosteroid (metilprednizolon) ve siklosporin A klinikte en sık kullanılan immünsupresif

ilaçlardır. Azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, interferon-γ tedavileri de daha nadir olarak kullanılan immunsupresiflerdir. Bu ilaçların istenmeyen olası ciddi yan etkileri nedeni ile uzun sureli kullanımları sınırlıdır (10).

İmmünmodulatör ajanlardan dupilumab, IL-4 reseptör alfa alt birimine bağlanır. IL-4 ve IL-13 sinyallerini önleyerek Th2 enflamasyonunu inhibe eder. Atopik dermatitli hastaların semptomlarında hızlı ve belirgin bir düzelme sağlar (51). Dupilumab tedavisine, topikal tedaviler ile kontrol altına alınamayan orta-ağır AD'li ve 12 yaş üstü hastalar için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiştir (52). Ülkemizde 18 yaş üstü AD hastalarında ruhsatlandırılmıştır. IgE'nin monoklonal antikoru olan omalizumab ülkemizde 12 yaş üzeri alerjik astım ve kronik spontan ürtiker için ruhsatlandırılmıştır. Omalizumabın AD hastalarında etkileri bazal serum total IgE düzeylerine bağlı gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle serum total IgE düzeyi 700 kU/L üzerinde olan hastalarda daha iyi klinik yanıt alındığı gösterilmiştir (53). Bunların dışında nemolizumab, lebrikizumab, tralokinumab, infliksimab, ustekinumab ve Jak inhibitörleri yeni umut verici ilaçlardır (10).

DOĞAL SEYİR, ATOPİK YÜRÜYÜŞ VE KOMORBİDİTELER

Atopik dermatit, atopik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade eden atopik/alerjik yürüyüşün ilk basamağıdır. AD'li çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım gelişme riski AD olmayan çocuklara göre üç kat daha fazladır. Alerjik rinit gelişme riski ise iki-üç kat artar ve yaklaşık olguların üçte ikisinde gelişir. AD kliniği hayatın erken döneminde başlayan, bu nedenle erken dönemde aeroalerjen duyarlılığı gelişen, orta-ağır kliniğe sahip olan olgularda astım ve alerjik rinit gelişme riski daha yüksektir (54). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AD'li hastalarda kardiyovasküler hastalık, obezite ve diyabet riskinin arttığı, AD'nin nöropsikiyatrik ve kas-iskelet sistemi bozukluklarına zemin hazırladığı gösterilmiştir (55).

SONUÇ

Atopik dermatit, etkilenen çocuklarda ciddi morbiditeye neden olan, yönetimi zor, kronik sistemik bir hastalıktır. Özellikle erken başlangıçlı, persistan seyirli orta-ağır AD'li çocukların deneyimli çocuk alerji ve immunoloji kliniklerinde izlenmesi, atopik ve atopik olmayan komorbiditelerin tespiti ve tedavinin en etkin şekilde düzenlenmesi için son derece önemlidir.

REFERENCES

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247): 345-60.

2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66:8-16.

3. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO et al. ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1251-8.

4. Civelek E, Sahiner UM, Yüksel H, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:270-7.

5. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 2017;1027:21-37.

6. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, et al. Update on atopic dermatitis. Acta Med Port. 2019;32(9):606-13.

7. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat Genet. 2015;47(12):1449-56.

8. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filagrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(1):64-8.

9. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filagrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3):507-13.

10. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, et al. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber. Asthma Allergy Immunol. 2018;16(2):9-10**.**

11. Park LS, Martin U, Garka K, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. J Exp Med. 2000;192(5):659-70.

12. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, et al. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15:221-9.

13. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186:23-31.

14. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):295-9.

15. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. Dermatology.1994;189:41-6.

16. Novak N, Leung DYM. Role of Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis. In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). Pediatric Allergy Principles and Practice. 3th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier.2016:438-47.

17. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2020;101(10):590-8.

18. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. Am Fam Physician. 2015;91(3):185-90.

19. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. BMJ. 2005;331(7517):619-22.

20. Gül Ü. Psoriasis. Sağlığın Başkenti Dergisi. 2010(16): 18-21.

21. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. Paediatr Drugs. 2022;24(4):293-305.

22. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, et al. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. Pediatr Dermatol. 2005;22(3):192-9.

23. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, et al. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. Br J Dermatol. 2016; 175(5): 920-9.

24. Al-Naqeeb J, Danner S, Fagnan LJ, et al. The burden of childhood atopic dermatitis in the primary care setting: a report from the Meta-LARC Consortium. J Am Board Fam Med. 2019;32(2):191–200.

25. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2010;30(3):289-307.

26. Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32(6):409-20.

27. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(1): CD008426.

28. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. J Drugs Dermatol. 2011;10(5):531-7.

29. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(1):10-22.

30. Kezic S, Novak N, Jakasa I, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. Front Biosci (Landmark Ed). 2014;19(3):542-56.

31. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. J Am Acad Dermatol. 2014;71(6):1218-33.

32. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.

33. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):824-30.

34. Kelleher MM, Phillips R, Brown SJ, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2022;11(11): CD013534.

35. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:729–47.

36. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26: 1045-60.

37. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. Allergy 2009;64:276-8.

38. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.

39. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. Br J Dermatol. 2008;159(6):1348-56.

40. Tom WL, Van Syoc M, Chanda S, et al. Pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of crisaborole topical ointment, 2% in adolescents with atopic dermatitis: an open-label phase 2a study. Pediatr Dermatol. 2016;33:150-9.

41. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? Front Biosci. 2009;14:4921-31.

42. Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. J Am Acad Dermatol. 2012;67(1):100-6.

43. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient contai¬ning N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:73-82.

44. Tey HL, Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus: a look into the future. Br J Dermatol. 2011;165(1):5-17.

45. Lee M, Van Bever H. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. Asia Pac Allergy. 2014;4(4):230-40.

46. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. Clin Exp Immunol. 2010;160(3):295-304.

47. Özdemir Ö. The Role of Probiotics in Atopic Dermatitis Prevention and Therapy. In: Esparza-Gordillo J, Dekio I, Eds. Atopic Dermatitis- Disease Etiology and Clinical Management. InTech, Open Access Company, Croatia. 2012:353-86.

48. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, et al. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. Mil Med. 2014;179(6):580-92.

49. Özdemir Ö. Allerjik Hastalıklarda Probiyotiklerin Rolü ve Kullanımı: Literatürün Gözden Geçirilmesi. Istanbul Med J. 2018;19:95-104.

50. Carucci L, Nocerino R, Paparo L, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. Pediatr Allergy Immunol. 2022;33(8):e13836.

51. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.

52. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(5):467-74.

53. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(6):1719-22.

54. Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. BMC Dermatol. 2012;27(12):11.

55. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. Am J Clin Dermatol. 2018;19(6):821-38.