

• SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ •

• SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ •

• JOURNAL
OF HEALTH
SCIENCES •

E-ISSN: 2146-247X

• Cilt 12, Sayı 1, Yıl 2021 •

Volume 12, Issue 1, Year 2021





SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Cilt 12, Sayı 1, Yıl 2021

SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

Volume 12, Issue 1, Year 2021

e-ISSN: 2146-247X

DOI: 10.22312/sdusbed



İletişim / Contact SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi Yayın Kurulu

Sekreterliği 32260 / ISPARTA

Telefon: 0246 211 87 71/72 Faks: 0246 237 03 63

E-posta: saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr

Web: <http://sdu.dergipark.gov.tr/sdusbed>

Kapak Tasarım/Mizanpaj:

Burcu DURDU



SAHİBİ

Prof. Dr. İlker Hüseyin ÇARIKÇI
Süleyman Demirel Üniversitesi Adına
(Rektör)

BAŞ EDITÖR

Prof. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY
Süleyman Demirel Üniversitesi
(Enstitü Müdürü)

EDİTÖR KURULU

Dr. Öğr. Üyesi Zehra ÜSTÜN
Süleyman Demirel Üniversitesi
(Enstitü Müdür Yardımcısı)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Süleyman Demirel Üniversitesi
(Enstitü Müdür Yardımcısı)
Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Mümtaz Cem ŞİRİN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Fuat İNCE
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Olcay SALICI
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kubilay TÜRKAY
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Başak GÖKÇE
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DURAY
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Şerife TUTAR GÜVEN
Süleyman Demirel Üniversitesi

TEKNİK EDITÖRLER

Arş. Gör. Tahir KESKİN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Arş. Gör. Rumeysa ATEŞ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Burcu DURDU
Süleyman Demirel Üniversitesi

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Serpil SAVAŞ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Ayşe Diljin KEÇECİ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Vedat Ali YÜREKLİ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Fatma Yeşim KIRZIOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. R. Banu ERMİŞ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Kurtuluş ÖNGEL
Katip Çelebi Üniversitesi
Prof. Dr. Mustafa Özgür PİRGON
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Zuhal KIRZIOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. S. Hakan TUNA
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Nurten ÖZÇELİK
Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Seyfullah KAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Müge ÇINA
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞTAŞ
Ankara Üniversitesi
Doç. Dr. Mustafa SAYGIN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Derya YILDIRIM
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Faruk KILIÇ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Adnan KARAİBRAHİMOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Nihat ŞENGEZE
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi M. Hilmi BÜYÜKÇAVUŞ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Ebru ŞENİŞİK
Süleyman Demirel Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Osman GÜRDAL
Süleyman Demirel Üniversitesi
Öğr. Gör. Dr. Ozan KARACA
Ege Üniversitesi



İÇİNDEKİLER / TABLE OF CONTENTS

Sayfa / Pages

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Diyet Faktörleri ile Maloklüzyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of Relations between Dietary Factors and Malocclusion</i> Gözde MADEN, Yelda KASIMOĞLU, Merve ESEN, Elif Bahar TUNA	1-7
Sigara Kullanımının Postüral Kontrol Üzerine Etkileri <i>The Effects of Smoking on Postural Control</i> Mustafa KARABULUT, Kürşad KARAKOÇ, Banu MÜJDECİ	8-15
Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran Bir Grup Hastada Kondensing Osteitis Olgularının Analizi <i>Analysis of Cases of Condensing Osteitis in a Group of Patients Applying to Akdeniz University Faculty of Dentistry</i> Sevcihan GÜNEN YILMAZ, Hümeysra TERCANLI ALKIŞ, Büşra TANRIKOL, Esra YAVUZ	16-22
Postmenopozal Östrojen Reseptör Pozitif Meme Kanserinde B7-H4 Geni Varyasyonları <i>B7-H4 Gene Variations in Postmenopausal Estrogen Receptor Positive Breast Cancer</i> Asuman ÖZGÖZ, Fadime Mutlu İÇDUYGU, Kuyaş Hekimler ÖZTÜRK, Hale ŞAMLI, Ayşegül YÜKSELTÜRK, Zuhul BAŞKAN	23-29
Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin Türkçe Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması <i>Turkish Validity and Reliability Study of the Questionnaire Survey of Ergonomic Risks Among Nursing Workers</i> Sabriye ERCAN, Özgür ÖNAL, Girayhan ÇELİK, Ayhan CANBULUT, Hüseyin Tolga ACAR, Esmâ ARSLAN, Cem ÇETİN	30-37
Hesperis matronalis subsp. matronalis'in Alzheimer ve Mikrobiyal Rahatsızlıklar için Terapötik Potansiyeli <i>The Therapeutic Potency of Hesperis matronalis subsp. matronalis for Alzheimer's and Microbial Diseases</i> Sıla Ozlem SENER, Merve BADEM, Seyda KANBOLAT, Nuriye KORKMAZ, Ufuk OZGEN, Rezzan ALIYAZICIOGLU, Sengul Alpay KARAOGLU, Salih TERZIOGLU	38-43
Toplum İçinde Yaşayan Yaşlılarda Denge, Fiziksel Aktivite ve Performans <i>Balance, Physical Activity and Performance in the Elderly Living in Community Dwelling Elderly</i> Mehmet DURAY, Tuba CAN AKMAN, Pınar YAŞAR	44-51
Monosit Sayısının Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi, Karotis Arter Stenozunun Ciddiyeti ile İlişkili Olabilir <i>Monocyte Count to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Mean Platelet Volume May Be Related to the Severity of Carotid Artery Stenosis</i> Veysel Atilla AYYILDIZ, Mevlüt Serdar KUYUMCU	52-59
Kadınların Kaygı Düzeyleri ve Stres ile Baş Etme Yöntemlerinin İncelenmesi <i>Anxiety Levels of Women and Examining of Their Coping Methods</i> Zekiye KARAÇAM, Ayşegül DÖNMEZ, Hilal DOĞAN, Halime ÜSTÜNDAĞ	60-69
Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit Hastalarında Anti-TNF Alfa Tedavi Öncesi Latent Tüberküloz Taramasında Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testinin Karşılaştırılması <i>Comparison of Tuberculin Skin Test and Interferon Gamma Release Test in Latent Tuberculosis Screening Before Anti-TNF Alpha Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis</i> Gonca DOĞRU, Mehmet ŞAHİN	70-76
Humerus'un Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi <i>Morphometric Evaluation of Humerus and Its Clinical Significance</i> Yadigar KASTAMONİ, Hanife YAZAN, Ahmet DURSUN, Kenan ÖZTÜRK, Özcan ÖZGEL, Soner ALBAY	77-85

Endoplazmik Retikulum Protein Kalite Kontrol Mekanizması Üyelerinde Varsayılan Androjen Cevap Elementlerinin Profillemesi <i>Profiling of Putative Androgen Response Elements in Endoplasmic Reticulum Protein Quality Control Mechanism Members</i> Yalçın ERZURUMLU	86-94
--	--------------



Derlemeler / Reviews

Romatizmal Hastalıklarda Yoga <i>Yoga in Rheumatic Diseases</i> Yasemin ACAR, Nursen İLÇİN	95-102
Helicobacter pylori ve Ağız Sağlığı İlişkisi <i>The Relationship Between Helicobacter pylori and Oral Health</i> İlkay YAMAN1, F. Yeşim KIRZIOĞLU	103-109
İnsan Yürüyüşünün Yapay Zekayla Sınıflandırılması: Sistemik Bir Gözden Geçirme <i>Classification of Human Gait with Artificial Intelligence: A Systematic Review</i> Ziya YILDIZ, Ferdi BAŞKURT, Ahmet Ali SÜZEN	110-116

Olgu Sunumları / Case Reports

Dual Etkinin Yan Etkisi: Hiperprolaktinemi ve Galaktore Olgusu <i>Side Effect of Dual Effect: Hyperprolactinemia and Galactorrhea Case</i> Bilal TANRITANIR, Meltem GÜNDOĞAN	117-119
Numb Chin Syndrome: A Sign of Lung Adenocarcinoma <i>Uyuşuk Çene Sendromu: Akciğer Adenokarsinomunun Bir İşareti</i> Hüseyin GÜLCAN, Uğur GÜLŞEN	120-123

Diyet Faktörleri ile Maloklüzyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Relations between Dietary Factors and Malocclusion

Gözde MADEN^{1*}, Yelda KASIMOĞLU², Merve ESEN³, Elif Bahar TUNA²

¹Diş hekimi, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul

³Serbest Pedodontist, İstanbul



ÖZET

Amaç: Maloklüzyon, dünya genelinde yaygın olarak görülen dişsel bir problemdir. Bu çalışmanın amacı çocuklarda diyet faktörleri ve ağız alışkanlıklarının maloklüzyon üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir. **Materyal-Metot:** Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na rutin diş kontrolü amacı ile başvuran 7-14 yaş aralığındaki çocuklar dahil edildi. Anket soruları aracılığı ile ebeveynlerle yüz yüze görüşülerek çocuklarının diyet ve ağız alışkanlıkları sorgulandı. Çocukların beslenme düzeyi vücut kitle indeksi ve yaşa göre boy indeksi kullanılarak hesaplandı. Nitel verilerin analizinde Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya toplam 429 çocuk (yaş ortalaması $10,74 \pm 2,01$ yıl) dahil edildi. Çocuklarda %71,6 oranında Sınıf I azı ilişkisi, sırasıyla %20,7 ve %7,7 oranında Sınıf II ve Sınıf III azı ilişkisi saptandı. Vücut kitle indeksi değerlerinin herhangi bir maloklüzyon tipi ile istatistiksel olarak bir ilişkisi bulunmadı ($p > 0,05$). Maloklüzyon görülmeyen grubun yaşa göre boyunun normal olma oranı (% 49,1), Sınıf III olan gruptan (% 24,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Normal oklüzyon grubuna göre Sınıf II azı kapanışı olan çocuklarda daha yüksek oranda atipik yutkunmaya rastlandı ($p < 0,05$). **Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda çocuklarda beslenme tipi ve vücut kitle indeksi ile maloklüzyon varlığı değerlendirildiğinde aralarında direkt bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Yaşa göre boy oranının anormal olduğu durumlarda Sınıf III maloklüzyon görülme sıklığı artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Çocuk, Maloklüzyon

Alınış / Received: 27.04.2020 Kabul / Accepted: 03.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021



ABSTRACT

Objective: Malocclusion is a dental problem that is widely seen worldwide. The aim of the study was to evaluate the influence of dietary factors and oral habits on malocclusion among children. **Material-Method:** Children aged 7-14 years, visiting the Department of Pediatric Dentistry of İstanbul University for a routine dental check-up were included in the study. The parents were asked regarding improper oral habits and diet of their children by structured face-to-face questionnaire. The nutritional status evaluated by calculating the body mass index. Chi-square test and Fisher Freeman Halton test were used to analyze qualitative data. Significance was evaluated at $p < 0.05$. **Results:** A total of 429 children (mean age 10.74 ± 2.01 years) joined the study. Class I molar relationship was observed in 71.6% of the total sample, while Class II and III molar relationship were observed in 20.7% and 7.7%, respectively. Body mass index values were not found statistically associated with any type of occlusal conditions ($p > 0.05$). The rate of normal height-for-age in the normal occlusion group (49.1%) was significantly higher than the class III malocclusion group (24.2%) ($p < 0.05$). The results showed that children with Class II malocclusion had a higher probability of tongue thrusting ($p < 0.05$) compared to normal occlusion group. **Conclusion:** Within the limitations, it is shown that a direct relationships between nutritional status, body mass index and malocclusion cannot be established in children. The incidence of class III malocclusion increases when the height-for-age ratio is abnormal.

Keywords: Diet, Children, Malocclusion



1. Giriş

Amerikalı bir diş hekimi olan Edward H. Angle, üst birinci azı dişinin konumunu sabit ve değişmez olarak kabul ederek üst ve alt azıların konumunu sagittal yönde sınıflandırmıştır. Üst ve alt dişlerin en fazla temasta olduğu durumunda alt birinci büyük azı dişinin üst birinci büyük azı dişine göre ileride veya geride konumlanması maloklüzyon olarak tanımlanmıştır (1). Bu kapanış bozuklukları erken dönemde süt dişlenme ve karışık dişlenme döneminde saptanabilmektedir (2).

Bugüne kadar pek çok araştırmacı tarafından maloklüzyon etyolojisine dair birçok faktör belirlenmiştir (3)(4). Maloklüzyona neden olan etkenler arasında genetik yatkınlık ve çevresel faktörler bulunmaktadır. Maloklüzyon etyolojisinde genetik faktörlerden biri olarak kabul edilen iskeletsel bozukluklar, temporomandibular eklem kondilini etkileyerek ön açık kapanışa veya çenelerin geride konumlanmasına neden olmaktadır (5).

Çocuklara verilen ilk besinlerin nitelikleri, içerikleri ve verilme süreleri çenenin yatay yöndeki gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Maloklüzyonların nedenlerinin araştırıldığı uzun dönem çalışmalarda en büyük etkenin toplumda değişen beslenme alışkanlıklarının olduğu bildirilmektedir. İşlenmiş yemeklerin tercih edilmesi, çiğneme aktivitesinde azalmaya ve dolayısıyla yeterince gelişim gösteremeyen çenelere neden olmaktadır (6).

Maloklüzyonlara neden olan faktörlerden çevresel etkenlerin etiyolojilerinin belirlenmesi, maloklüzyonların önlenilebilirliği ve tedavisi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızın amacı, diyet içeriğindeki farklılıkların çocuklardaki maloklüzyon ile ilişkisinin saptanmasıdır. Çalışmamız beslenme içeriği, kalitesi ve miktarının maloklüzyona sebep olabileceği hipotezine dayanmaktadır.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.02.2019 tarihinde onay almıştır (Dosya no: 2019/17). Çalışmaya sistemik hastalığı olmayan, birinci büyük azı ve birinci sürekli kesici dişleri sürmüş, daha önce çene yüz bölgesinden travma geçirmemiş, velisinin onayı alınan 7-14 yaş aralığındaki çocuklar dahil edildi. Örneklem sayısını belirleyebilmek için yapılan Power analizi sonucunda 0.05 anlamlılık düzeyi ve 0.80 güç ile 0,151 etki büyüklüğünde minimum örneklem sayısı 422 olarak belirlendi. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na Mart 2019 ile Mayıs 2019 arasında başvuran 7-14 yaş arası toplam 429 çocuk hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Klinik muayene ile tüm hastaların Angle sınıflamasına göre maloklüzyon grupları belirlendi (1). Sınıf I azı kapanışı olan hastalar maloklüzyonu olmayan sınıfa dahil edildi. Sınıf I azı kapanışı olup diastema veya çapraşıklık bulunan hastalar dişsel Sınıf I maloklüzyon grubuna dahil edildi. Sınıf II azı kapanışa sahip hastalar dişsel Sınıf II maloklüzyon grubuna, Sınıf III azı kapanışa sahip hastalar ise dişsel Sınıf III maloklüzyon grubuna dahil edildi.

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğinde çocukların boyları 1 mm'ye duyarlı, duvara sabitlenmiş boy ölçer ile ölçüldü ve elde edilen veriler kaydedildi. Her çocuğun boy uzunluğu Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) iki cinsiyet için ayrı hazırlanmış olduğu "yaşa göre boy" tablolarına bakılarak yaşın karşılığına gelen boy değerleri ile karşılaştırıldı. Tablolarda belirtilen şekilde çocukların gelişim durumları geri, normal ve ileri olmak üzere üç farklı grupta değerlendirildi (7,8).

T.C. Sağlık Bakanlığı resmi internet sitesinde yer alan "Çocuk Vücut Kitle İndeksi Hesaplama Yöntemi" üzerinden çocukların doğum tarihi, boy ve kilo verileri girilerek vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri hesaplandı (9). Bu değerler bakanlığın resmi internet sitesinde belirtildiği şekliyle düşük, normal ve yüksek olmak üzere üç farklı grupta değerlendirildi.

Hastaların beslenme şekillerini ve alışkanlıklarını öğrenmek amacıyla velilere 3'ü açık uçlu soru olmak üzere 22'si çoktan seçmeli toplam 25 soruluk anket yöneltildi. Hazırlanan ankette çocukların demografik

özelliklerini (8 soru), süt emme alışkanlıklarını (2 soru), kötü ağız alışkanlıklarını (6 soru) ve beslenme alışkanlıklarını (9 soru) değerlendirmeye yönelik sorular hazırlandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. Bulgular

Bu çalışma 7-14 yaş aralığındaki 232 (%54,1) kız ve 197 (%45,9) erkek olmak üzere toplam 429 çocuk ile yapılmıştır. Ankete katılan çocukların yaş ortalaması $10,74 \pm 2,01$ 'dir. Çocukların 114'ünde (%26,6) herhangi bir maloklüzyona rastlanmamakla birlikte, 193'ünde (%45) Sınıf I, 89'unda (%20,7) Sınıf II ve 33'ünde (%7,7) Sınıf III maloklüzyon saptanmıştır. Sınıf I maloklüzyon görülen grubun %62,2' sini kız çocuklar oluştururken, Sınıf III maloklüzyon grubunun %63,6'sı erkek çocuklardan oluşmaktadır. Yaş ortalaması sırası ile maloklüzyon görülmeyen grupta $10,30 \pm 1,84$, Sınıf I maloklüzyon grubunda $10,82 \pm 2,08$, Sınıf II maloklüzyon grubunda $10,94 \pm 2$ ve Sınıf III maloklüzyon grubunda $11,18 \pm 1,98$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Maloklüzyon gruplarına ve toplama göre genel özelliklerin dağılımı

		Maloklüzyon				Toplam
		Yok	Sınıf I	Sınıf II	Sınıf III	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yaş (yıl)		$10,30 \pm 1,84$	$10,82 \pm 2,08$	$10,94 \pm 2$	$11,18 \pm 1,98$	$10,74 \pm 2,01$
Cinsiyet	Kız	56 (%49,1)	120 (%62,2)	44 (%49,4)	12 (%36,4)	232 (%54,1)
	Erkek	58 (%50,9)	73 (%37,8)	45 (%50,6)	21 (%63,6)	197 (%45,9)

VKİ açısından bakıldığında; maloklüzyon grupları arasında VKİ grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Yaşa göre boy dağılımında maloklüzyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Yaşa göre boy değerinin normal olma oranı maloklüzyon görülmeyen grupta (%49,1), Sınıf III maloklüzyon grubundan (%24,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Yaşa göre boy oranları açısından Sınıf I ve Sınıf II maloklüzyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Bebeklik yutkunması görülme oranları açısından maloklüzyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p: 0,039$; $p < 0,05$). Sınıf II maloklüzyon grubunda, maloklüzyonu olmayan çocuklara göre bebeklik yutkunması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Sınıf I ve Sınıf III maloklüzyon grupları arasında bebeklik yutkunması görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Parmak emme, tırnak yeme, kalem ısırma alışkanlığı; sakız çiğneme ve ağız solunum öyküsü görülme oranları açısından maloklüzyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

A vitamini, D vitamini, lifli gıda, sert gıda ve yumuşak gıda tüketimi görülme oranları açısından maloklüzyon grupları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Maloklüzyon grupları arasında et tüketim durumları dağılım oranları, besin tüketim durumları, porsiyon miktarı, çiğneme miktarı, su içme durumları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Gruplarda süt tüketim durumları dağılım oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Sınıf I maloklüzyona sahip (çapraşıklık ve diastema) çocuklarda süt tüketiminin, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Çalışma parametrelerinin maloklüzyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		Maloklüzyon				Toplam n (%)	p
		Yok n (%)	Sınıf I n (%)	Sınıf II n (%)	Sınıf III n (%)		
VKİ	Zayıf	16 (%14)	42 (%21,8)	24 (%27)	9 (%27,3)	91 (%21,2)	10,239
	Normal	68 (%59,6)	112 (%58)	44 (%49,4)	15 (%45,5)	239 (%55,7)	
	Kilolu	30 (%26,3)	39 (%20,2)	21 (%23,6)	9 (%27,3)	99 (%23,1)	
Yaşa göre boy	Geride	20 (%17,5)	54 (%28)	19 (%21,3)	9 (%27,3)	102 (%23,8)	10,049 *
	Normal	56 (%49,1)	82 (%42,5)	33 (%37,1)	8 (%24,2)	179 (%41,7)	
	Önde	38 (%33,3)	57 (%29,5)	37 (%41,6)	16 (%48,5)	148 (%34,5)	
Anne sütü tüketimi	12 aydan az	60 (%52,6)	81 (%42)	37 (%41,6)	13 (%39,4)	191 (%44,5)	10,240
	12 aydan fazla	54 (%47,4)	112 (%58)	52 (%58,4)	20 (%60,6)	238 (%55,5)	
Parmak emme alışkanlığı	Evet	4 (%3,5)	8 (%4,1)	6 (%6,7)	0 (%0)	18 (%4,2)	20,486
	Hayır	110 (%96,5)	185 (%95,9)	83 (%93,3)	33 (%100)	411 (%95,8)	
Tırnak yeme alışkanlığı	Evet	22 (%19,3)	48 (%24,9)	12 (%13,5)	7 (%21,2)	89 (%20,7)	10,172
	Hayır	92 (%80,7)	145 (%75,1)	77 (%86,5)	26 (%78,8)	340 (%79,3)	
Kalem ısırma alışkanlığı	Evet	16 (%14)	31 (%16,1)	13 (%14,6)	5 (%15,2)	65 (%15,2)	10,968
	Hayır	98 (%86)	162 (%83,9)	76 (%85,4)	28 (%84,8)	364 (%84,8)	
Sakız çiğneme	Evet	83 (%72,8)	134 (%69,4)	63 (%70,8)	21 (%63,6)	301 (%70,2)	10,773
	Hayır	31 (%27,2)	59 (%30,6)	26 (%29,2)	12 (%36,4)	128 (%29,8)	
Ağız solunumu öyküsü	Evet	52 (%45,6)	106 (%54,9)	48 (%53,9)	16 (%48,5)	222 (%51,7)	10,422
	Hayır	62 (%54,4)	87 (%45,1)	41 (%46,1)	17 (%51,5)	207 (%48,3)	
Bebeklik yutkunması	Evet	9 (%7,9)	24 (%12,4)	18 (%20,2)	2 (%6,1)	53 (%12,4)	10,039 *
	Hayır	105 (%92,1)	169 (%87,6)	71 (%79,8)	31 (%93,9)	376 (%87,6)	

¹Ki-kare test ²Fisher freeman halton test *p<0,05

4. Tartışma ve Sonuç

Maloklüzyonlar günümüzde oldukça sık rastlanan kapanış bozukluklarıdır (10,11). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak maloklüzyonun geliştiği görülmüştür (12). Geçmişte hayvanlar üzerinde yapılan sınırlı çalışmalarda beslenmeye ilişkin faktörlerin maloklüzyona neden olabileceği görüşü ortaya konmuştur (13,14).

Yedi ile on beş yaş aralığındaki 627 çocukta yapılan bir anket çalışmasında yüksek VKİ'nin maloklüzyon prevalansında artışa neden olduğu saptanmıştır (15). On ile on beş yaş aralığındaki 300 çocukta yapılan bir başka çalışmada ise yüksek VKİ'nin normal oklüzyonla ilişkili olduğu belirlenmiştir (16). Yedi ile on dört yaş aralığındaki 429 çocukta yaptığımız bu çalışmada VKİ ile maloklüzyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun çalışma grubunun ağırlıklı olarak normal VKİ'ye sahip çocuklardan oluşması nedeni ile ortaya çıkmış olacağı düşünülmektedir.

Tablo 3. Beslenme ile ilgili parametrelerin maloklüzyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		Maloklüzyon				Toplam n (%)	P
		Yok n (%)	Sınıf I n (%)	Sınıf II n (%)	Sınıf III n (%)		
A vitamini tüketimi	Hayır	18 (%15,8)	23 (%11,9)	19 (%21,3)	5 (%15,2)	65 (%15,2)	10,234
	Evet	96 (%84,2)	170 (%88,1)	70 (%78,7)	28 (%84,8)	364 (%84,8)	
D vitamini tüketimi	Hayır	26 (%22,8)	39 (%20,2)	24 (%27)	8 (%24,2)	97 (%22,6)	10,647
	Evet	88 (%77,2)	154 (%79,8)	65 (%73)	25 (%75,8)	332 (%77,4)	
Lifli gıda tüketimi	Hayır	12 (%10,5)	29 (%15)	14 (%15,7)	5 (%15,2)	60 (%14)	10,666
	Evet	102 (%89,5)	164 (%85)	75 (%84,3)	28 (%84,8)	369 (%86)	
Sert gıda tüketimi	Hayır	10 (%8,8)	18 (%9,3)	15 (%16,9)	4 (%12,1)	47 (%11)	10,231
	Evet	104 (%91,2)	175 (%90,7)	74 (%83,1)	29 (%87,9)	382 (%89)	
Yumuşak gıda tüketimi	Hayır	4 (%3,5)	17 (%8,8)	6 (%6,7)	3 (%9,1)	30 (%7)	10,342
	Evet	110 (%96,5)	176 (%91,2)	83 (%93,3)	30 (%90,9)	399 (%93)	
Et tüketimi	Nadir	25 (%21,9)	55 (%28,5)	25 (%28,1)	11 (%33,3)	116 (%27)	10,488
	Sık	89 (%78,1)	138 (%71,5)	64 (%71,9)	22 (%66,7)	313 (%73)	
Süt tüketimi	Sık	91 (%79,8)	130 (%67,4)	73 (%82)	26 (%78,8)	320 (%74,6)	10,020*
	Nadir	23 (%20,2)	63 (%32,6)	16 (%18)	7 (%21,2)	109 (%25,4)	
Besin tüketimi	Katı	62 (%54,4)	114 (%59,1)	46 (%51,7)	15 (%45,5)	237 (%55,2)	10,406
	Sulu	52 (%45,6)	79 (%40,9)	43 (%48,3)	18 (%54,5)	192 (%44,8)	
Porsiyon miktarı	1-2 tabak	42 (%36,8)	90 (%46,6)	38 (%42,7)	13 (%39,4)	183 (%42,7)	10,397
	3-4 tabak	72 (%63,2)	103 (%53,4)	51 (%57,3)	20 (%60,6)	246 (%57,3)	
Çiğneme miktarı	Hızlı	11 (%9,6)	31 (%16,1)	12 (%13,5)	6 (%18,2)	60 (%14)	10,623
	Normal	57 (%50)	93 (%48,2)	47 (%52,8)	18 (%54,5)	215 (%50,1)	
	Yavaş	46 (%40,4)	69 (%35,8)	30 (%33,7)	9 (%27,3)	154 (%35,9)	
Su içme	Şişe ile	20 (%17,5)	45 (%23,3)	21 (%23,6)	6 (%18,2)	92 (%21,4)	10,597
	Bardak ile	94 (%82,5)	148 (%76,7)	68 (%76,4)	27 (%81,8)	337 (%78,6)	

Khan ve ark.'nın (15) 627 çocukla yaptıkları anket çalışmasında parmak emme öyküsü olan grupta yaşa göre boy indeksinin düşük olması ile maloklüzyon arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada ise yalnızca ağız solunumu yapan çocuklarda yaşa göre boy indeksinin düşük olması ile çapraşıklık arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (17). Çalışmamızda maloklüzyon görülmeyen grubun yaşa göre boyunun normal olma oranı (%49,1), Sınıf III olan gruptan (%24,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sınıf III maloklüzyon görülen grubun %48,5' inde yaşa göre boy oranı yüksek saptanmıştır. Sınıf III maloklüzyon grubunun örneklem sayısının daha yüksek olduğu çalışmalarla daha belirgin sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Anne sütünün 12 aydan fazla alınması ile maloklüzyon ilişkisi de araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş ancak aralarında bir ilişki saptanmamıştır (15). Labbok ve ark.'nın (18) yaptığı bir başka çalışmada 12 aydan uzun süre anne sütünü emzirme yolu ile alan bebeklerde maloklüzyonun daha az görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ise maloklüzyon grupları arasında anne sütü alım süreleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Pek çok çalışmada ağız solunumu yapan çocuklarda Sınıf II maloklüzyon görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (3,19). Bu çalışmada Sınıf II maloklüzyon grubunda ağız solunumu yapan çocukların oranı yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Knösel ve ark. (20) atipik yutkunması olanların ağırlıklı olarak Sınıf II maloklüzyona sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kasparaviciene ve ark. (21) atipik yutkunma ile ön açık kapanış arasında bir ilişki olduğunu ancak sagittal yönde bir maloklüzyon ile ilişkisinin bulunmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada

Sınıf II maloklüzyonu olan grupta (%20,2), maloklüzyon görülmeyen gruba göre (%7,9) atipik yutkunma görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Florür çalışması kapsamında yapılan bir araştırmada yeni doğanlar 102 aya kadar takip edilmiş ve periyodik olarak anket ve diyet günlükleri verileri toplanmıştır. Beş ve dokuz yaşında klinik muayeneye çağırılan çocukların üst ve alt çene uzunlukları ile diş boyutları ölçülmüştür. A ve D vitamini, lifli gıda veya sert gıda tüketiminin, protein ağırlıklı beslenmenin ve çiğneme etkinliğinin diş boyu-ark uzunluğu uyumsuzluğu ile ilişkisi incelenmiş ancak belirtilen parametreler ile maloklüzyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (22). Bizim çalışmamızda da A ve D vitamini tüketimi, lifli veya sert gıda tüketimi ve protein ağırlıklı beslenme açısından maloklüzyon grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gözlenmiştir.

Bae ve ark. (23) çiğneme etkinliğinin en fazla Sınıf I kapanış ilişkisinde olduğunu ve bunu Sınıf II ve Sınıf III kapanış ilişkilerinin takip ettiğini belirtmişlerdir. Choi ve ark. (24) maloklüzyonun şiddetinin ve yaşın artması ile çiğneme etkinliğinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada yumuşak diyetle beslenen domuzların daha geniş arka sahip olduğunu, çapraşıklığın ve çapraz kapanışın sert gıdalarla beslenen domuzlara göre daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (25). Bu çalışmada maloklüzyon grupları arasında sert gıda ve yumuşak gıda tüketimi, tüketilen besin miktarı ve çiğneme miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmanın bir takım kısıtlayıcı unsurları bulunmaktadır. Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı unsuru kesitsel bir çalışma olmasından dolayı maloklüzyon grupları arasında eşit dağılım sağlanamaması ve hastaların uzun dönemde beslenme takibinin yapılamamasıdır. Öte yandan çocukların geçmiş dönem beslenme yeterliliklerini ölçmek amacı ile VKİ ve yaşa göre boy indeksi kullanılarak bu kısıtlılığın giderildiğine inanıyoruz. Hastaların tamamının tek bir araştırmacı tarafından muayene edilip klinikte boy ve kilolarının ölçülmesinin ve anket sorularının yüz yüze yönetilmiş olmasının çalışmanın güvenilirliğini arttırdığını düşünüyoruz. Beslenmenin maloklüzyon ile ilişkisinin insanlar üzerinde araştırıldığı çalışmaların sayısının oldukça az olması nedeniyle çalışmamızın bizden sonraki çalışmalara yol göstereceğine inanıyoruz. Bu konudaki araştırmaların geniş hasta gruplarıyla uzun dönem takip edilerek yapılması çalışmaların güvenilirliğini artıracaktır.

Çalışmanın limitleri dahilinde, bu çalışmada çocuklarda beslenme tipi ve VKİ ile maloklüzyon varlığı arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır. Sınıf III maloklüzyonun normal büyüme ve gelişime sahip olmayan bireylerde daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Beslenme ve maloklüzyon arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olup uzun dönem klinik çalışmalar arttıkça beslenmenin maloklüzyon üzerindeki etkisi daha iyi aydınlatılacaktır. Bu sonuçlar doğrultusunda diş hekimlerinin Sınıf III maloklüzyon tanısı alan çocuklarda gelişimin normalden farklı olabileceği konusunda dikkatli olması, hastaları bu yönde bilgilendirmesi ve gerekli olduğu taktirde ilgili hekimlere yönlendirmesi önerilmektedir.

Kaynakça

- [1] Peck S. The contributions of Edward H. Angle to dental public health. *Community Dent Health*. 2009;26(3):130-1.
- [2] Tanaka EM, Sato S. Longitudinal alteration of the occlusal plane and development of different dentoskeletal frames during growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;134(5):602-603.
- [3] Grippaudo C, Paolantonio EG, Antonini G, Saulle R, La Torre G, Deli R. Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(5):386-94.
- [4] Peres KG, Cascaes AM, Peres MA, Demarco FF, Santos IS, Matijasevich A ve ark. Exclusive Breastfeeding and Risk of Dental Malocclusion. *Pediatrics*. 2015;136(1):60-67.
- [5] Tınastepe N, İşcan İ. Temporomandibular eklem rahatsızlıklarında okluzal faktörlerin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 2019;29(2):295-301.
- [6] Lombardi AV. The adaptive value of dental crowding: a consideration of the biologic basis of malocclusion. *Am J Orthod*. 1982;81(1):38-42.
- [7] World Health Organization. Height-for-age boys [Internet]. [cited 20 Apr 2020]. Available from: https://www.who.int/growthref/hfa_boys_5_19years_z.pdf?ua=1
- [8] World Health Organization. Height-for-age girls [Internet]. [cited 20 Apr 2020] Available from: https://www.who.int/growthref/hfa_girls_5_19years_z.pdf?ua=1

- [9] T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Çocuk Beden Kitle İndeksi [Internet]. [cited 20 Apr 2020]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-hesaplamalar/beslenmehareket-cocuk-beden-kitle-indeksi.html>
- [10] Alhammadi MS, Halboub E, Fayed MS, Labib A, El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. *Dent Press J Orthod*. 2018;23(6):40.e1-40.e10.
- [11] Gelgör İE, Karaman Aİ, Ercan E. Prevalence of Malocclusion Among Adolescents In Central Anatolia. *Eur J Dent*. 2007;1(3):125-31.
- [12] Zou J, Meng M, Law CS, Rao Y, Zhou X. Common dental diseases in children and malocclusion. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2018; 10(1): 7.
- [13] Ciochon RL, Nisbett RA, Corruccini RS. Dietary consistency and craniofacial development related to masticatory function in minipigs. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1997;17(2):96-102.
- [14] DiOrio LP, Miller SA, Navia JM. The separate effects of protein and calorie malnutrition on the development and growth of rat bones and teeth. *J Nutr*. 1973;103(6):856-65.
- [15] Khan SH, Hasan N, Anjum S, Rafique T. Is there is any relationship between malocclusion and nutritional pattern of children. 2014;4(2):09-13.
- [16] Priyanka GND, Prasad MG, Radhakrishna AN, Ramakrishna J, Jyothi V. The hormonal fingerprints and BMI: Implications for risk factors in dental caries and malocclusion. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):ZC06-09.
- [17] Thomaz EBAF, Cangussu MCT, da Silva AAM, Assis AMO. Is malnutrition associated with crowding in permanent dentition? *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(9):3531-44.
- [18] Labbok MH, Hendershot GE. Does breast-feeding protect against malocclusion? An analysis of the 1981 child health supplement to the national health interview survey. *Am J Prev Med*. 1987;3(4):227-32.
- [19] Fraga WS, Seixas VM, Santos JC, Paranhos LR, César CP. Mouth breathing in children and its impact in dental malocclusion: a systematic review of observational studies. *Minerva Stomatol*. 2018;67(3):129-38.
- [20] Knösel M, Nüser C, Jung K, Helms H-J, Engelke W, Sandoval P. Interaction between deglutition, tongue posture, and malocclusion: A comparison of intraoral compartment formation in subjects with neutral occlusion or different types of malocclusion. *Angle Orthod*. 2016;86(5):697-705.
- [21] Kasparaviciene K, Sidlauskas A, Zasciurinskiene E, Vasiliauskas A, Juodzbalys G, Sidlauskas M, et al. The prevalence of malocclusion and oral habits among 5-7-year-old children. *Medical Science Monitor*. 2014;20:2036-42.
- [22] Blackwelder AC. Association between dietary factors and malocclusion. [dissertation on the Internet]. [Iowa (USA)]: University of Iowa; 2013 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=4568&context=etd>
- [23] Bae J, Son W-S, Kim S-S, Park S-B, Kim Y-I. Comparison of masticatory efficiency according to Angle's classification of malocclusion. *Korean J Orthod*. 2017;47(3):151-7.
- [24] Choi S-H, Kim J-S, Cha J-Y, Hwang C-J. Effect of malocclusion severity on oral health-related quality of life and food intake ability in a Korean population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;149(3):384-90.
- [25] Larsson E, Øgaard B, Lindsten R, Holmgren N, Brattberg M, Brattberg L. Craniofacial and dentofacial development in pigs fed soft and hard diets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2005;128(6):731-9.

Sigara Kullanımının Postüral Kontrol Üzerine Etkileri

The Effects of Smoking on Postural Control

Mustafa KARABULUT¹, Kürşad KARAKOÇ¹, Banu MÜJDECİ¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Odyoloji Bölümü, Ankara-Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 19-55 yaş arası bireylerde sigara kullanım süresine göre postüral kontrol fonksiyonlarının karşılaştırılmasıdır. **Materyal Metot:** Çalışmamıza 19-55 yaş aralığında (ort yaş 28.9±8.2 yıl) 15 erkek 15 kadın olmak üzere toplam 30 gönüllü yetişkin dahil edildi. Bireyler 3 gruba ayrıldı. 10 yıl üzerinde sigara kullanan 10 birey 1. Gruba, 10 yıl ve altında sigara kullanan 10 birey 2.gruba ve yaşamı boyunca hiç sigara kullanmamış ve pasif içici olmayan 10 birey kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara 6 farklı pozisyonda Tandem Yürüyüş Testi, Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT), Modifiye Denge Duyu İnteraksiyonu Kinik Testi (mCTSIB) ve Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT) uygulandı. **Bulgular:** Kollar arkada gözler kapalı pozisyonda yapılan tandem yürüyüş testinde (p=0,043) ve mCTSIB testi yumuşak zemin gözler kapalı pozisyonunda (Pozisyon 4) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,028). ZKYT testini tamamlama süreleri (p=0,001) ve FUT'da uzanma mesafesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (p=0,006). Tandem yürüyüş, mCTSIB ve FUT'ta sigara kullanma süresinin, ZKYT'de ise sigara kullanmanın postüral kontrolü olumsuz etkilediği bulundu. **Sonuç:** Sigara kullanım süresinin artmasının, bireylerin postüral kontrolünün bozulmasında etkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Nikotin, Postüral Kontrol, Denge

Alınış / Received: 01.06.2020 Kabul / Accepted: 14.10.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare postural control functions according to smoking duration in individuals aged 19-55. **Material Method:** A total of 30 volunteer adults, 15 males and 15 females, were included in our study between the ages of 19-55 (mean age 28.9±8.2 years). Participants were divided into 3 groups. 10 individuals smoking over 10 years in Group 1, 10 individuals smoking 10 years or less in group 2 and 10 non-passive smokers in their lifetime were included in the control group. All participants were subjected to the Tandem Walking, Timed Up and Go (TUG), Modified Clinical Test of Sensory Interaction in Balance(mCTSIB) and the Functional Reach Test (FRT). **Results:** There was a statistically significant difference between the groups in the tandem walking test (p=0.043) performed with eyes closed at the arms and behind, and in the soft floor closed eyes position (Position 4) in the mCTSIB test (p=0.028). A statistically significant difference was found between the groups in terms of the time to complete the TUG test (p=0.001) and the reach distance in FUT (p=0.006). It was found that smoking duration in tandem walking, mCTSIB and FUT, and smoking in ZKYT negatively affected postural control. **Conclusion:** Increased smoking duration was found to be effective in impairing the postural control of individuals.

Keywords: Smoking, Nicotine, Postural Control, Balance



1.Giriş

Sigara halk sağlığı için ciddi bir sorundur. Türkiye’de erkeklerin %60.1’inin ve kadınların % 20’sinin sigara kullanan kişiler olduğu bildirilmiştir (1). Sigara kullanımı doza bağlı bir şekilde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörüdür. Sigaradaki nikotin içeriği markadan markaya değişebilse de, her sigaradaki ortalama nikotin miktarı 6.17 ila 12.65 mg (her sigaradaki tütün ağırlığının yüzde 1.23±0.15’i) arasında değişebilmektedir (2).

Nikotin geçici baş dönmesi, dengesizlik, bulantı gibi istenmeyen yan etkileri olan ve bağımlılık yapan bir maddedir (3). Vestibüler çekirdeklerde ve vestibüler end organın tüy hücrelerinde nikotinic reseptörler bulunmaktadır. Nikotinin, farklı iyonotropik nikotinic kolinerjik reseptörler aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Nikotinin bu reseptörlere bağlanması, seçici olmayan bir katyon kanalı yoluyla depolarizasyona ve tüy hücrelerinin uyarılmasına neden olmaktadır. Tüy hücrelerinde gerçekleşen bu uyarılma, bireylerde dengesizlik ve baş dönmesi hissi yaratabilmektedir(4). Sigaranın aş dönmesi hissine yol açmasının bir başka nedeni, sigaradaki nikotinin, nikotin ile indüklenen nistagmusa neden olmasıdır (5). Nikotinin, vestibülo-oküler ve vestibülo-spinal refleks yollarının *nikotinic asetilkolin reseptörleri* üzerindeki etkisiyle baş dönmesine yol açtığı açıklanmıştır (6).

Sigara kullanımının postüral kontrol ve denge üzerine olan etkileri konusunda literatürde kısıtlı çalışmaya ulaşılmaktadır (7, 8). Pereira ve ark. (5) tütünün postüral kontrol üzerinde uzun süreli etkisine bağlı olarak, postüral salınımda artış olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, sigara kullanım süresinin postüral kontrol ve denge üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda 19-55 yaş arası bireylerde sigara kullanım süresine göre postüral kontrolün araştırılması amaçlandı.

2.Metot

Bireyler

Çalışmamız, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı (Onay no: 2019-394). Katılımcılardan çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylere yaş, cinsiyet ve sigara kullanım süreleri gibi demografik bilgilerinin yer aldığı form dolduruldu.

Çalışmamıza, 19-55 yaş aralığında (ort yaş 28.9±8.2 yıl) 15 erkek 15 kadın olmak üzere toplam 30 gönüllü yetişkin dahil edildi. Bireyler 3 gruba ayrıldı. 10 yıl üzerinde sigara kullanan 10 birey 1. Gruba (ort yaş 35.40±7.15 yıl), 10 yıl ve altında sigara kullanan 10 birey 2.gruba (ort yaş 28.10±2.80 yıl) dahil edildi.

Her iki grup için de en az 1 yıl süre ile günde en az 20 sigara kullanımı, sigara kullanma kriteri olarak belirlendi (9). Yaşamı boyunca hiç sigara kullanmamış ve pasif içici olmayan 10 birey kontrol grubuna (ort yaş 33.30±8.38yıl) dahil edildi. En az 6 ay süre ile haftada en az 5 gün, günde en az 2 sigaraya maruziyet, pasif içicilik kriteri olarak belirlendi (10).

Düzenli olarak alkol kullanan, herhangi bir dış, orta veya iç kulak patolojisi olan, geçirilmiş kulak cerrahisi öyküsü olan, nörolojik ve iskelet kas sistemi hastalığı olan, ototoksik ilaç kullanan, akustik/fiziksel travma hikayesi olan metabolik hastalığı olan ve kronik hastalık sebebiyle ilaç kullanımı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Yöntem

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara Tandem Yürüyüş Testi, Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT), Modifiye Denge Duyu İnteraksiyonu Kinik Testi (mCTSIB) ve Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT) uygulandı.

Tandem yürüyüş testi, serebellumun fonksiyonlarından biri olan dinamik dengenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bireylerden düz bir çizgi üzerinde bir ayağın parmak ucu ile diğer ayağın topuğu birbirine temas edecek şekilde destek almadan 10 adım atması istendi.

Test kollar yanda, kollar arkada bağı ve kollar göğüs üzerinde bağı konumda ve her bir konum için gözler açık ve gözler kapalı olmak üzere 6 farklı durumda gerçekleştirildi. Testin başlangıcından değerlendirmenin sonuna kadar kronometre ile süre tutuldu ve saniye (sn) cinsinden kaydedildi (11). Modifiye Denge Duyu İnteraksiyonu Klinik Testi, duyu organizasyon testinin sadeleştirilmiş şeklidir; duyu disfonksiyon ile ilgili nesnel kanıt sağlar. Postüral kontrol süresi, sert zeminde gözler açık (pozisyon 1) sert zeminde gözler kapalı (pozisyon 2), yumuşak zeminde gözler açık (pozisyon 3) ve yumuşak zeminde gözler kapalı (pozisyon 4) olmak üzere dört duyu pozisyon ile elde edildi. Bireylerden dört pozisyonda 30 saniye süre boyunca ayakta dururken tek ayağını yukarı kaldırması istendi. Katılımcının ayağı yere temas edince süre sonlandırıldı ve saniye (sn) cinsinden kaydedildi. Yumuşak zeminde uygulanan test köpüklü yüzey (foam-pad) kullanılarak yapıldı (12).

Zamanlı Kalk Yürü Testinde, sandalyenin önünde 3 metrelik bir alan belirlendi. Katılımcıdan; sandalyede oturur pozisyonda iken kalkıp bu mesafeyi yürümesi ve tekrar sandalyeye oturması istendi. Sandalyeden kalktığına süre başlatıldı ve sandalyeye oturması sonrasında süre sonlandırıldı. Süre saniye (sn) cinsinden kaydedildi (13).

Fonksiyonel Uzanma Testinde katılımcıdan duvarın yanında yan durması ve duvara yakın kolunu duvara değdirmeden 90 derece fleksiyonda ayaklar omuz genişliğinde açık ve yumruğu kapalı olarak beklemesi istendi. Katılımcıdan adım atmadan ve destek almadan kolunu uzatabildiği son noktaya kadar uzatması istendi. Başlangıç noktası ile bitiş noktası arasındaki fark fonksiyonel uzanma olarak kaydedildi. 3 deneme yapıldı ve son 2 denemenin ortalaması alındı. Fonsiyonel uzanma mesafesi santimetre (cm) cinsinden kaydedildi (14). Uygulanan tüm testler bireylere rastgele sunuldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Windows tabanlı SPSS versiyon 26.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Katılımcılardan elde edilen sonuçlar, görsel (histogram ve dağılım grafikleri) ve istatistiksel (*Kolmogorov Smirnov-Shapiro Wilks*) yöntemler ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ile çeyrekler arası genişlik değerleri ve kategorik değişkenler için sayı (%) değerleri kullanılarak verildi. 2'den fazla gruplarda veriler normal dağılmadığı durumlarda *Kruskal-Wallis* testi, normal dağılan parametrelerde Tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. İkişerli post-hoc karşılaştırmalar için *Bonferroni* düzeltmesi kullanıldı. Yapılan karşılaştırmalarda p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.Bulgular

Çalışmamızda tüm gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kollar arkada gözler kapalı pozisyonda yapılan tandem yürüyüş testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,043$) diğer tandem yürüyüş pozisyonlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0,05$). (Tablo 1).

İkili karşılaştırmalar için uygulanan Benferroni düzeltmesine göre kollar arkada gözler açık pozisyonda kontrol grubu ile 1. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$)

mCTSIB testinde, yumuşak zemin gözler kapalı pozisyonunda (Pozisyon 4) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,028$), diğer pozisyonlarda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 2).

İkili karşılaştırmalar için uygulanan Benferroni düzeltmesine göre Pozisyon 4'de kontrol grubu ile 1. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$)

ZKYT testini tamamlama süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0,001$). İkili karşılaştırmalar için uygulanan Benferroni düzeltmesine göre, ZKYT testinde kontrol grubu ile 2. Grup ($p= 0,002$) ve kontrol grubu ile 1. Grup arasında istatistiksel olarak fark elde edildi ($p= 0,003$).

Tablo 1. Gruplar arasında Tandem Yürüyüş Test Sonuçlarının *Kruskal Wallis Testi* ile Karşılaştırılması

Tandem Yürüyüş	Gruplar	N	Ortc (ÇAG)	Sıra Ortalaması	df	H	p
Kollar Yanda Gözler Açık	Grup 1	10	8,49 (3,20)	16,20	2	0.887	p=0,642
	Grup 2	10	7,39 (2,19)	16,90			
	Kontrol G	10	7,62 (1,46)	13,40			
Kollar Yanda Gözler Kapalı	Grup 1	10	8,84 (1,63)	17,40	2	1.685	p=0,431
	Grup 2	10	7,92 (0,82)	12,60			
	Kontrol G	10	8,68 (1,52)	16,50			
Kollar Arkada Gözler Açık	Grup 1	10	7,65 (1,62)	16,30	2	0.631	p=0,729
	Grup 2	10	7,25 (0,90)	16,50			
	Kontrol G	10	7,13 (1,10)	13,70			
Kollar Arkada Gözler Kapalı	Grup 1	10	8,48 (1,50)	19,10	2	5.866	p=0,046*
	Grup 2	10	8,39 (2,00)	17,30			
	Kontrol G	10	7,75 (1,28)	10,10			
Kollar Capraz Gözler Açık	Grup 1	10	7,74 (2,00)	15,20	2	1.446	p=0,485
	Grup 2	10	7,10 (0,66)	13,30			
	Kontrol G	10	7,70 (1,23)	18,00			
Kollar Capraz Gözler Kapalı	Grup 1	10	8,10 (1,79)	15,60	2	4.456	p=0,108
	Grup 2	10	7,46 (1,15)	11,30			
	Kontrol G	10	8,72 (2,84)	19,60			

*: $p < 0.05$

Ortc (ÇAG): Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik), df: Serbestlik derecesi, H: Kruskal Wallis-H Testi,

Tablo 2. Gruplar arasında Tandem Yürüyüş Kollar Arkada Gözler Kapalı Pozisyon Sonuçlarının *Bonferroni Düzeltmesi* ile Karşılaştırılması

Tandem Yürüyüş	Gruplar	Gruplar	Test İstatistik	Standart Hata	p
Kollar Arkada Gözler Kapalı	Kontrol G	Grup 1	-8,900	3,933	p=0,006*
		Grup 2	-7,900	3,933	p=0,045
	Grup 1	Kontrol G	8,900	3,933	p=0,006*
		Grup 2	-1,000	3,933	p=1,000

*: $p < 0.016$ (Bonferroni Düzeltmesi)

FUT'da uzanma mesafesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0,006$). (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arasında mCTSIB, ZKYT ve FUT Sonuçlarının Karşılaştırılması

mCTSIB	Gruplar	N	Ortc (CAG)	H	p
Pozisyon 1	Grup 1	10	30 (0)	2,249	p=0,325
	Grup 2	10	30 (3,00)		
	Kontrol G	10	30 (1,16)		
Pozisyon 2	Grup 1	10	20 (13,70)	1,954	p=0,377
	Grup 2	10	9,85 (17,43)		
	Kontrol G	10	14,54 (20,85)		
Pozisyon 3	Grup 1	10	30 (3,89)	0,686	p=0,710
	Grup 2	10	30 (4,92)		
	Kontrol G	10	30 (0)		
Pozisyon 4	Grup 1	10	4,89 (4,22)	6,178	p=0,028*
	Grup 2	10	5,83 (4,33)		
	Kontrol G	10	8,71 (5,19)		
TESTLER	Gruplar	N	Ort ± SS	F	p
ZKYT	Grup 1	10	9,77 ± 0,60	9,336	p=0,001*
	Grup 2	10	9,81 ± 0,79		
	Kontrol G	10	8,53 ± 0,83		
FUT	Grup 1	10	32,70±1,76	6,200	p=0,006*
	Grup 2	10	33,20±2,82		
	Kontrol G	10	36,60±3,27		

* : p<0.05

IB: Modifiye Denge Duyu İnteraksiyonu Kinik Testi, ZKYT:Zamanlı kalk yürü testi
Fonksiyonel uzanma testi,

Ortc (ÇAG): Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik), H: Kruskal Wallis-H Testi, Ort ± SS: Ortalama± Standart Sapma, F: ANOVA-F Testi

İkili karşılaştırmalar için uygulanan Benferroni düzeltmesine göre kontrol grubu ile 1. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,010) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar arasında mCTSIB Pozisyon 4, ZKYT ve FUT Sonuçlarının Bonferroni Düzeltmesi ile Karşılaştırılması

mCTSIB	Gruplar	Gruplar	Ortalama Fark	Standart Hata	p
Pozisyon 4	Kontrol G	Grup 1	-1,23900*	0,33628	p=0,013*
		Grup 2	-1,27700*	0,33628	p=1,000
	Grup 1	Kontrol G	1,27700*	0,33628	p=0,013*
		Grup 2	-0,03800	0,33628	p=0,111
TESTLER	Gruplar	Gruplar	Ortalama Fark	Standart Hata	p
ZKYT	Kontrol G	Grup 1	-1,23900*	0,33628	p=0,003*
		Grup 2	-1,27700*	0,33628	p=0,002*
	Grup 1	Kontrol G	1,27700*	0,33628	p=0,002*
		Grup 2	-0,03800	0,33628	p=1,000
FUT	Kontrol G	Grup 1	4,20000	1,35099	p=0,010*
		Grup 2	3,00000	1,35099	p=0,027
	Grup 1	Kontrol G	-4,20000	1,35099	p=0,010*
		Grup 2	-1,20000	1,35099	p=1000

*: p<0.016 (Bonferroni Düzeltmesi)

mCTSIB: Modifiye Denge Duyu İnteraksiyonu Kinik Testi

ZKYT:Zamanlı kalk yürü testi

FUT: Fonksiyonel uzanma testi

4. Tartışma

Literatürde sigara içmenin fiziksel performansta azalma ile ilişkili olduğunu bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (15-17). Fiziksel performansın düşmesinde ayrıca bu bireylerde D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler de rol oynayabilmektedir (18). Sigara kullanımının ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, oryantasyon bozukluğu ve görme bozukluğunu tetikleyebilecek daha yüksek karboksihemoglobin düzeylerine neden olduğu ileri sürülmüştür (19).

Çalışmamızda tandem yürüyüş testinde kollar arkada gözler kapalı pozisyonda kontrol grubu ile 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireyler arasında pozisyonu koruma süresi açısından anlamlı fark elde edildi. Sigara içmek hem kardiyovasküler hastalık hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (20). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde yapılan bir araştırmada (21) hem üst hem de alt ekstremitelerden test edilen tüm kas gruplarında kuvvette etkilenme saptanmıştır. Sigara kullanımının bireylerde özellikle inspiratuar kas güçsüzlüğü yarattığı, ayak bileği proprioseptif sinyallerine olan güvenlerini arttırdığı ve denge kontrolü sırasında arka kas proprioseptif sinyallerine olan güvenlerini azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum sigara kullanan bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla postüral stabilitenin azalmasına neden olmuştur. Çalışmamızda da 10 yıl ve daha fazla süre sigara kullanan bireyler, kollar arkada pozisyonda tandem yürüyüş testinde ayak bileği proprioseptif girdileri daha fazla kullanmış bu nedenle görevi geç tamamlamış olabilir. Sigara kullananlarda postüral kontrol esnasında ayak bileği ve kalça stratejisinin değerlendirildiği ilave çalışmalar ile bu konuda daha açıklayıcı bilgi elde edilmesi mümkün olabilir.

Çalışmamızda mCTSIB testinde yumuşak zemin gözler kapalı pozisyonu koruma süreleri açısından kontrol grubu ile 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireyler arasında anlamlı fark saptandı. Literatürde sigara kullanan bireylerde mCTSIB testini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sigara kullanan bireylerin solunum fonksiyonlarındaki değişikliklerden önce kas proteini oksidasyonunda bir artış olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanan bireylerde kas kaybı ve disfonksiyon, azalmış somatosensoriyel sistem fonksiyonuna bağlı postüral kontrol bozukluğuna, özellikle propriosepsiyonu azaltma gibi fonksiyonel sınırlamalara yol açmıştır (22). Bizim çalışmamızda da 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireyler yumuşak zeminde yani proprioseptif sistemin bozulduğu durumda kontrol grubundan kötü performans sergilemişlerdir. Hem tandem yürüyüş testinde hem de mCTSIB testinde gözler kapalı pozisyonda 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireylerin performansında bozulmalar tespit edilmiştir. Tütün dumanının optik sinirin retrobulbar kısmında demiyelinizasyon oluşturduğu (23), kan akışını azalttığı ve böylece sinir iletimini etkileyen ve nörotransmitter salınımını modüle eden reaktif O₂ türlerini arttırdığı kanıtlanmıştır (24). Görmede sigaraya bağlı bu etkilenim, görme bilgisinin tam olarak kullanılmadığı yeterli aydınlanmanın olmadığı ortamlarda sigara kullanan bireyler için düşme riski oluşturabilir. Çalışmamızda 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireylerin; gözler açık pozisyonda, 10 yıldan az süre sigara kullanan bireyler ve kontrol grubuna benzer şekilde postüral kontrolünün etkilenmediği, görme bilgisinin olmadığı gözler kapalı pozisyonda ise sadece 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireylerin postüral kontrol performansında bozulma olduğu görüldü. Günlük yaşamda görme bilgisinin olmadığı karanlık ortamlarda yürüme, 10 yıldan uzun süre sigara kullanan bireylerde düşme açısından riskli olabilir.

Sigara kullanımı periferik kan dolaşımını bozabilmektedir. Sigara kullanımının iç kulakta kan akışını azaltabileceği ve açışal ve/veya lineer hızlanmanın saptanmasında periferik vestibüler sistemin fonksiyonunu bozabileceği görülmüştür (25). Starck ve ark (26) sigara kullanan bireylerin sigara kullanmayanlara kıyasla daha fazla gürültüye bağlı işitme kaybı riski taşıdığını gözlemişlerdir. Bu durumun, sigara kullanımının neden olduğu iç kulak kan dolaşımındaki bir azalmadan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda FUT testinde kontrol grubu ile 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireyler arasında uzanma mesafeleri açısından anlamlı fark elde edildi. Sigara kullanımının vestibülospinal reflekslerin işlevini değiştirerek postüral stabiliteyi etkilemesi muhtemel görünmektedir(27). Vestibülospinal refleks işlevlerinin doğru bir şekilde yerine getirilmemesi uygun hareket stratejilerinin kullanılmamasına sebep olabilir. 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireylerde FUT sırasında uygun hareket stratejisinin yerine getirilmemesi, uzanma mesafesinde kısıtlamalara yol açmış olabilir.

Literatürde sigara kullanma süresine göre bireylerin postüral kontrolünü değerlendiren sadece bir çalışmaya rastlanmıştır (27).

Çalışmada orman işçilerine sigara içme alışkanlıkları hakkında bir anket verilmiş ve katılımcılar sigara içmeyen, hafif (20 yıldan az süre için günde 20 sigaradan az), orta, fazla (20 yıldan fazla süre için günde 20 sigaradan fazla) sigara kullanan olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Orta ve fazla miktarda sigara kullanan bireylerin ortalama salınım hızları arasında sigara kullanmayanlara oranla anlamlı derecede fark elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da FUT, mCTSIB ve Tandem Yürüyüş testinde 10 yıl ve üzerinde sigara kullanan bireyler ile kontrol grubu arasında anlamlı fark elde edilmiştir. Özellikle statik koşullarda postüral kontrolün etkilenmesinde, sigara içme süresinde artış etkili olmuştur.

Tütün dumanının zararlı elementlerinden biri karbon monoksittir (CO). Heckerling ve ark. (28) CO zehirlenmesinden şüphelenilen bazı hastalarda sigara içmenin baş dönmesi ve baş ağrısından sorumlu olabileceğini bildirmiştir. Sigara içmek kandaki karboksihemoglobin düzeylerini yaklaşık %10'a kadar yükseltir. Bu CO seviyesi, merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarında ve kas tonusunda değişiklik yaratabilmektedir (29). Kas tonusunun yetersiz kontrolü, postürü korumak için uygun düzeltici hareketleri etkileyebilir. Nikotinin kas üzerindeki bu etkileri, sigara kullananların çalışmamızda gözlemlenen dik duruştaki kararsızlığından sorumlu olabilir. Çalışmamızda ZKYT testini tamamlama süresi açısından sigara kullanmayan bireyler ile sigara kullanan diğer iki grup arasında anlamlı farklılık elde edildi. Bu durum, sigara kullanan bireylerde kas zayıflığına veya reaksiyon zamanında gecikmeye bağlı olabilir. Bu sonucun sigara içme süresinden etkilenmeden sigara kullanan bireylerden oluşan iki grubumuzda da elde edilmesi dikkat çekicidir. Çalışmamızın limitasyonu postüral kontrolün değerlendirilmesinde subjektif test yöntemlerinin kullanılmasıdır.

5.Sonuçlar

Sigara kullanım süresinin artmasının, bireylerin postüral kontrolünün bozulmasında etkili olduğu saptandı. Reaksiyon zamanında gecikmelerin, trafik kazası ve düşmelerin önemli bir sebebi olduğu düşünüldüğünde, sigara kullanan bireylerde kas kuvvetinin ve reaksiyon zamanının değerlendirileceği ilave çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Postüral kontrolü değerlendiren objektif yöntemlerin kullanıldığı ve daha fazla örneklem ile yapılacak çalışmalar, sigara kullanım süresinin postüral kontrol üzerindeki etkisinin belirlenmesinde faydalı olabilir.

Kaynakça

- [1] Oğuztürk BS, Gülcü Y. Türkiye’de sigara tüketimini etkileyen faktörlerin analizi. Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Dergisi. 2012;4(2):99-105.
- [2] Taghavi S, Khashyarmansh Z, Moalemzadeh-Haghighi H, Nassirli H, Eshraghi P, Jalali N, et al. Nicotine content of domestic cigarettes, imported cigarettes and pipe tobacco in Iran. *Addiction & health*. 2012;4(1-2):28.
- [3] Sibony PA, Evinger C, Manning KA. Tobacco-induced primary-position upbeat nystagmus. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1987;21(1):53-8.
- [4] Vidal P-P, Vibert N, Serafin M, Babalian A, Mühlethaler M, De Waele C. Intrinsic physiological and pharmacological properties of central vestibular neurons. *Vestibular Dysfunction and Its Therapy*. 55: Karger Publishers; 1999. p. 26-81.
- [5] Pereira C, Strupp M, Eggert T, Straube A, Brandt T. Nicotine-induced nystagmus: three-dimensional analysis and dependence on head position. *Neurology*. 2000;55(10):1563-6.
- [6] Brandt T, Strupp M. General vestibular testing. *Clinical Neurophysiology*. 2005;116(2):406-26.
- [7] Schmidt TP, Pennington DL, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Postural stability in cigarette smokers and during abstinence from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014;38(6):1753-60.
- [8] Saito T, Miyatake N, Nishii K. Relationship between cigarette smoking and one leg with eyes closed balance in Japanese men. *Environmental health and preventive medicine*. 2015;20(5):388-91.
- [9] Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334(3):150-4.
- [10] Yokus B, Mete N, Cakir U, Toprak G. Effects of active and passive smoking on antioxidant enzymes and antioxidant micronutrients. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2005;19(3):117-23.
- [11] Selçuk R, Tarakçı D, Taşkıran H, Alğun ZC. Özel öğrenme güçlüğü olan çocuklarda çift görev odaklı denge egzersizlerinin denge ve öğrenme üzerine etkisi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*. 5(2):65-73.

- [12] Lotfi Y, Javanbakht M, Sayaf M, Bakhshi E. Modified clinical test of sensory interaction on balance test use for assessing effectiveness of Epley maneuver in benign paroxysmal positional vertigo patients rehabilitation. *Auditory and Vestibular Research*. 2018;27(1):12-8.
- [13] Lin MR, Hwang HF, Hu MH, Wu HDI, Wang YW, Huang FC. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(8):1343-8.
- [14] Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *Journal of gerontology*. 1990;45(6):M192-M7.
- [15] Arday DR, Milton MH, Husten CG, Haffer SC, Wheeless SC, Jones SM, et al. Smoking and functional status among Medicare managed care enrollees. *American Journal of Preventive Medicine*. 2003;24(3):234-41.
- [16] Guralnik JM, Kaplan GA. Predictors of healthy aging: prospective evidence from the Alameda County study. *American journal of public health*. 1989;79(6):703-8.
- [17] Støvring N, Avlund K, Schultz-Larsen K, Schroll M. The cumulative effect of smoking at age 50, 60, and 70 on functional ability at age 75. *Scandinavian journal of public health*. 2004;32(4):296-302.
- [18] Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(7):1121-9.
- [19] Stewart RD. The effect of carbon monoxide on humans. *Annual review of pharmacology*. 1975;15(1):409-23.
- [20] Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble G. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *European Respiratory Journal*. 2009;34(2):380-6.
- [21] Janssens L, Brumagne S, McConnell AK, Claeys K, Pijnenburg M, Burtin C, et al. Proprioceptive changes impair balance control in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS one*. 2013;8(3).
- [22] Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: a role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(4):477-88.
- [23] Oku H, Fukushima K, Sako H, Namba T, Wakakura M. Chronic toxicity of tobacco smoke on the visual system. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1989;93(5):617-24.
- [24] Faden A, Mendoza E, Flynn F. Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking. *Archives of neurology*. 1981;38(10):639-42.
- [25] Nedergaard OA, Schroll J. The mechanism of action of nicotine on vascular adrenergic neuroeffector transmission. *European journal of pharmacology*. 1977;42(4):315-29.
- [26] Starck J, Toppila E, Pyykkö I. Smoking as a risk factor in sensory neural hearing loss among workers exposed to occupational noise. *Acta oto-laryngologica*. 1999;119(3):302-5.
- [27] Iki M, Ishizaki H, Aalto H, Starck J, Pyykkö I. Smoking habits and postural stability. *American journal of otolaryngology*. 1994;15(2):124-8.
- [28] HECKERLING PS, LEIKIN JB, MATUREN A, PERKINS JT. Predictors of occult carbon monoxide poisoning in patients with headache and dizziness. *Annals of internal medicine*. 1987;107(2):174-6.
- [29] Horvath S, Dahms T, O'Hanlon J. Carbon monoxide and human capacity at different levels of carboxyhemoglobin. *Arch Environ Health*. 1971;23:343-7.

Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran Bir Grup Hastada Kondensing Osteitis Olgularının Analizi

Analysis of Cases of Condensing Osteitis in a Group of Patients Applying to Akdeniz University Faculty of Dentistry

Sevcihan GÜNEN YILMAZ¹ , Hümeyra TERCANLI ALKIŞ¹ ,
Büşra TANRIKOL² , Esra YAVUZ¹ 

¹Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Antalya
²T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, İstanbul



ÖZET

Amaç: Kondensing osteitis (KO), kemiğin düşük dereceli enflamasyona karşı sklerotik değişiklikler göstermesi olup, teşhisi radyografik olarak yapılır. Bu retrospektif çalışmanın amacı; Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran bir grup hastada, KO'nun sebeplerini ve görülme sıklığını araştırmaktır. **Gereç ve yöntemler:** Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na çeşitli şikayetlerle başvuran hastalardan alınan 1725 panoramik radyograf, retrospektif olarak değerlendirildi. KO sıklığı, KO'nun görüldüğü çene, KO bulunan dişte tedavi varlığı ve tedavi tipi, ayrıca KO sıklığının cinsiyet ve yaşla olan ilişkisi değerlendirildi. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** 13-72 yaş aralığındaki 1725 hastanın 46'sında KO tespit edildi. KO, mandibular birinci molar dişlerde ve kanal tedavili dişlerde daha çok görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Cinsiyetler arasında, görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. **Sonuç:** Bu çalışma diğer ülkelerde ve aynı popülasyonun farklı bölgelerinde yapılan önceki çalışmalardan farklı olarak, KO'nun kanal tedavisi gören dişlerde daha çok görüldüğünü ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Kondensing Osteitis, Panoramik Radyografi, Sklerozan Osteitis

Alınış / Received: 21.06.2020 Kabul / Accepted: 01.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021



ABSTRACT

Objective: Condensing osteitis (CO) is sclerotic changes caused by bone against low-grade inflammation and diagnosis of the disease is made radiographically. The purpose of this retrospective study is to investigate the causes and incidence of CO in a group of patients who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry. **Material- Method:** One thousand seven hundred twenty five panoramic radiographs taken from patients who applied to Akdeniz University Faculty of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Radiology with various complaints were evaluated retrospectively. The frequency of CO, location the presence of treatment in the tooth with CO, the treatment type, and the relationship of CO with gender and age were evaluated. $p<0.05$ was considered statistically significant. **Results:** CO was detected in 46 of 1725 patients between the ages of 13-72. CO was more common in mandibular first molars and root canal treated teeth, and this was statistically significant. No significant difference was found between the genders in terms of incidence. **Conclusions:** This study showed that CO was more common in patients treated with root-canal treatment, unlike previous studies conducted in other countries and in different regions of the same population.

Keywords: Condensing osteitis, Panoramic radiograph, Sclerosing osteitis



1.Giriş

Kondensig osteitis (KO); kemiğin uzun süre devam eden düşük dereceli enflamasyonuna cevap olarak, düzensiz yapıda yeni sklerotik kemik oluşturması şeklinde tanımlanır. KO; kronik fokal sklerozan osteomyelit, periapikal sklerozan osteitis adlarıyla da bilinmektedir. İlk olarak Brower ve ark. tarafından klavikulada rapor edilmiştir (1). İlerleyen zamanda ise çeneler ile diğer kemiklerde de KO lezyonları izlenmiştir (2). Çenelerde KO lezyonlarına neden olabilecek etkenler; travma, derin çürük, periapikal ve periodontal enfeksiyonlardır (3,4). KO, diğer periapikal lezyonlara göre daha az sıklıkta görülür (2).

KO klinik olarak asemptomatiktir (5). Bu lezyonun panoramik radyograflar üzerinde araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (6-8). Bazı çalışmalarda ise KO'nun periapikal radyograflarla da teşhis edilebildiği gösterilmiştir (9). Radyografik olarak KO; çürük, kanal tedavili ya da restorasyonlu bir dişin apeksinde, radyolüsent kronik enfeksiyon sahası ve onun etrafında 2-20 mm büyüklüğünde, sınırları belirgin olmayan, yuvarlak, oval veya düzensiz, radyopak, yeni kemikleşme alanları şeklinde gözlenir. Lezyonun periodontal kaynaklı olduğu durumlarda ise, radyoopasite dişin kökünün lateralinde görülür (3,7).

KO tedavisinde amaç, kronik enflamasyonun giderilmesidir. Tedavide; ilgili dişin çekimi, periodontal tedavisi veya kanal tedavisi uygulanması yoluna gidilir (10,11). Görülme sıklığını belirlemek amacıyla daha önce Hırvatistan, İran, Tayvan ve Türkiye popülasyonlarında çalışmalar yapılmıştır (3,6,7,12,13). Türkiye'de sadece Doğu Anadolu toplumunda bu konuda çalışılmış olup, yapılan çalışmaların sayısı azdır (3,6). Bu retrospektif çalışmanın amacı, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na başvuran bir grup hastada KO sıklığını ve sebeplerini araştırmaktır.

2.Materyal metod

Verilerin toplanması

Bu çalışmanın yürütülmesi Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (70904504/37 sayılı etik onay belgesi).

Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Ocak 2019-Mart 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan, çeşitli sebeplerle alınmış panoramik radyograflar retrospektif olarak tarandı. Hastalara ait anamnez bilgilerine, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde kullanılan Metasoft Dentasist (sürüm 3.0.448, Eskişehir, Türkiye) programı ile erişildi. 1725 panoramik radyografik görüntü çalışmaya dahil edildi. Hasta konumlandırmasının uygun yapıldığı, görüntü kalitesi iyi olan, artefakt içermeyen panoramik radyograflar aşağıdaki dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak değerlendirildi:

- (1) Herhangi bir sistemik hastalığı olan, malign hastalık ve kemik mineral hastalık öyküsü bulunan hastalara ait radyograflar,
- (2) Orofasial bölgede travma ve cerrahi işlem yapıldığını düşündüren hastalara ait radyograflar,
- (3) Bruksizm, tırnak yeme, parmak emme gibi parafonksiyonel alışkanlığı olan hastalara ait radyograflar,
- (4) Ortodontik tedavi gören hastalara ait radyograflar.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait panoramik radyograflar Planmeca ProMax (Planmeca Oy, 00880 Helsinki, Finlandiya) markalı panoramik radyografi cihazıyla elde edilmiş olup aynı röntgen teknisyeni tarafından üretici firmanın talimatları (64-66 kVp, 7-9 mA ve 16 saniye) doğrultusunda çekilmiştir.

Görüntülerin değerlendirilmesi

Görüntüler; aydınlığı azaltılmış odada, alanında en az 6 yıl deneyimi olan üç Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi uzmanı tarafından, aynı LED monitörde değerlendirildi ve gereğinde parlaklık ve kontrast ayarı yapıldı. Radyografik olarak çürük, kanal tedavili ya da restorasyonlu bir dişin apeksinde ya da kök lateralinde radyolüsent bir saha ve onun etrafında sınırları belirgin olmayan, yuvarlak, oval veya düzensiz radyopak kemik bölgesinin bulunması, KO olarak değerlendirildi. KO'nun mevcut olduğu dişler; derin çürüklü, kanal tedavili, dolgulu ve protetik restorasyonlu olmak üzere dört gruba ayrıldı (Resim 1-2). İlk değerlendirmeden dört hafta sonra rastgele seçilen 500 panoramik radyograf tekrar incelendi ve gözlemciler arası ve gözlemci içi uyum değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (version 23.0, SPSS Chicago, USA) programı ile yapıldı. Normallik varsayımı shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası muhtemel farklılıkları belirlemek için ki kare testi ve student t testi yapıldı. $p < 0,05$ 'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gözlemciler arası ve gözlemci içi uyum, kappa analizi ile değerlendirildi (14).

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1725 hastadan elde edilen dijital panoramik radyografların 875'i (%50,7) kadın hastalara, 850'si (%49,27) ise erkek hastalara aitti. Kadın hastalardan alınan panoramik radyografların 29'unda (%3,31), erkek hastalardan alınan panoramik radyografların 17'sinde (%2) ve alınan tüm panoramik radyografların 46'sında (%2,67) KO vardı. KO varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p= 0,090$). Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum katsayıları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum

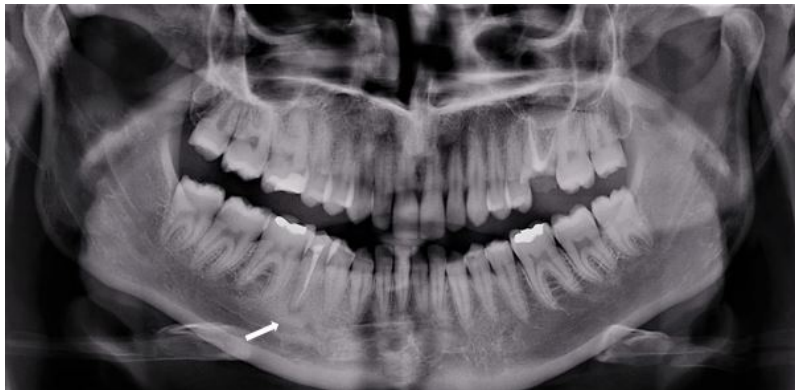
	Gözlemci 1	Gözlemci 2	Gözlemci 3
Gözlemci 1	0,903	0,946	0,929
Gözlemci 2	0,946	0,881	0,874
Gözlemci 3	0,929	0,874	0,885

<0.20: zayıf, 0.21-0.40: vasat, 0.61-0.80: iyi, 0.81-0.92: çok iyi, 0.93-1.00: mükemmel (14).

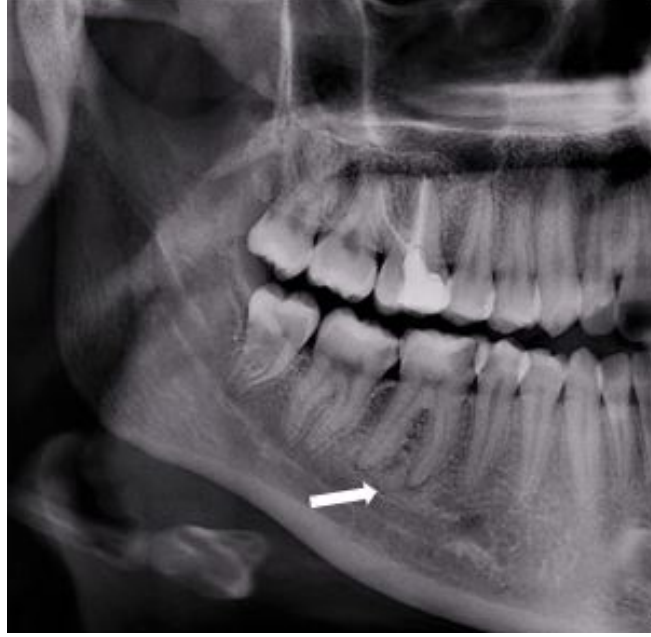
Katılımcıların yaş ortalaması $33,68 \pm 14,3$ yıl (min: 13, maks: 72), kadınların yaş ortalaması $32,93 \pm 12,97$ yıl (min: 14, maks: 72), erkeklerin yaş ortalaması $35,95 \pm 13,89$ (min: 13, maks yaş: 71) yılıdır. Cinsiyetler arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p= 0,072$). Yaş ve KO görülme sıklığı arasındaki ilişki student t testi ile değerlendirildi. Yaş azaldıkça KO görülme sıklığının istatistiki olarak anlamlı seviyede arttığı gözlemlendi ($p= 0,021$). KO olan grubun yaş ortalaması $28,89 \pm 11,20$ idi. KO olmayanların yaş ortalaması ise $33,81 \pm 14,35$ idi. KO lezyonlarının tamamına alt çenede rastlandı, üst çenede KO mevcut değildi ($p<0,001$). KO'nun görüldüğü bölge incelendiğinde lezyonların tamamı mandibular molar ve premolar bölgedeydi. Lezyonların %4,34'ü ($n=2$) ikinci premolar dişte, %76,08'i ($n=35$) mandibular birinci molar dişte ve %19,58'i ($n= 9$) mandibular ikinci molar dişte görüldü. KO'nun birinci molar dişte görülme sıklığı, diğer dişlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p= 0,002$). KO'nun kanal tedavili dişlerde görülme sıklığı; dolgulu, derin çürüklü ve protetik restorasyonlu dişlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,048$). Tablo 2'de KO bulunan hastalar ve KO'nun görüldüğü dişler, çeneler ve diş tedavi durumlarının dağılımı gösterilmektedir.

4. Tartışma

Kondensing osteitis (KO), radyografik olarak tespit edilebilen asemptomatik bir durumdur (5,10) ve daha önceki çalışmalar panoramik radyograflar üzerinden yapılmıştır (6,8). Ancak bazı çalışmalarda periapikal radyografiyle (9,15) bazı çalışmalarda da konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile teşhis edilebileceği gösterilmiştir (16). Panoramik radyograflar geniş bir alanı ve bütün dişleri gösterir, kondensing osteitis de asemptomatik olması nedeniyle bu arada görüntülenip teşhis edilebilir. Bu nedenle de bu konuda retrospektif bir çalışma yapmak için panoramik radyograflar uygundur. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında çeşitli toplumlarda KO görülme sıklığı %0,8- %33 arasında değişmektedir (3,4,6). Arkadinia ve ark. (4) İran'da dişsiz hastalardan alınan 447 panoramik radyograf üzerinde yapmış oldukları çalışmada KO oranını %33 olarak tespit etmişlerdir. Ancak Williams ve Brooks (15) radyografik olarak inceledikleri vakaların %4,5'inde, Marmary ve Kutiner (9) ise %6,7'sinde KO bulmuştur.



Resim 1: Kesilmiş panoramik radyografda sağ alt ikinci küçük azı dişin apikal bölgesinde kondensing osteitis (ok)



Resim2: Kesilmiş panoramik radyografda sağ alt birinci büyük azı dişin apikal bölgesinde kondensing osteitis (ok)

Sunulan bu çalışmada; KO görülme sıklığı, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran hastalarda %2,67 olarak bulunmuştur. KO lezyonlarının görülme sıklığındaki bu farklılıkları; çalışmaya dahil edilen bireylerin dişsizlik durumlarından, taranan farklı sayıda radyograflardan ve toplumsal çeşitlilikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. KO lezyonları her iki cinsiyette de görülebilir ancak kadın popülasyonunda daha çok görüldüğü tespit edilen çalışmalar bulunmaktadır (4,17). Hedin ve Polhagen (18) İsveç toplumunda, Avramidou ve ark. (17) Yunan toplumunda, Miloglu ve ark. (3) Türk toplumunda yürüttükleri çalışmalarında; KO sıklığını kadınlarda erkeklere oranla daha çok bulmuşlardır. Fakat bizim çalışmamızda Verzak ve ark. (12), Altun ve ark. (6) ve Williams ve Brooks (15) ile uyumlu olarak cinsiyetler arasında; KO görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. KO; her yaşta görülebilse de daha çok genç erişkinlerde izlenmektedir (12,15). Bizim çalışmamızda da KO'ya $28,89 \pm 11,20$ yaş ortalaması ile gençlerde yaşlı bireylere göre daha çok rastlanılmıştır. Diş kayıplarının yaşlı bireylerde gençlere göre ile daha çok görüldüğü bilinmektedir (19). Kronik enfekte dişin çekiminin takiben ilerleyen yaş ile KO'nun gerilemesi veya ortadan kalkması izlenebilir (15). Gençlik döneminde kemikte izlenen KO yapılan başarılı tedaviler ile yaşlılık döneminde gerilemiş veya ortadan kalkmış olabilir (2). Bu sebeplerden ötürü KO'ya genç bireylerde daha sık rastlanabilir. KO, en sık enfekte mandibular premolar ve molar dişlerle ilişkili olarak görülür (6,17). Çalışmamızda Altun ve ark.'nın (6) 2014 yılında yaptıkları çalışmaları ile uyumlu olarak, tüm KO lezyonları sunulan mandibulada tespit edilmiştir. Çalışmamızda Miloglu ve ark. (%96,2) (3) ve Altun ve ark.'nın (%82,7) (6) çalışmalarıyla uyumlu olarak; vakaların çoğunluğunun, mandibular molar bölgede olduğu tespit edilmiştir. Verzak ve ark. (12) mandibular molar bölgede daha az KO'ya rastlamışlardır (%62).

2012 yılında Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada; KO'nun, en sık alt birinci molar dişlerle ilişkili olduğu tespit edilmiş olup bunu mandibula ikinci molar dişler takip etmiştir (12). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda en çok KO saptanan dişler, mandibular birinci molarlar iken; bunu mandibular ikinci molar ve mandibular ikinci premolar dişler takip etmekteydi (sırasıyla; n=35, n=9 ve n=2). Çalışmamızda KO mandibular birinci molar dişlerde anlamlı olarak daha çok oranda tespit edilmiştir (p=0,002). Bunun nedeni; mandibular birinci molar dişlerin en erken süren daimi dişler olması nedeniyle oral hijyen alışkanlığı kazanılmadan erken çürümesi, çürükle birlikte besin birikim alanlarının artması ve periodontal hastalıkların enflamasyonla birlikte kronik irritasyona neden olması olabilir. İrritasyonun derecesine ve özelliklerine bağlı olarak kemikte sklerotik ya da litik yanıt oluşabilir (20). Eliasson ve ark. (2) KO'nun alt çenede yerleşiminin sebebinin belirsiz olduğunu belirtmiştir. Fakat alt çenenin morfolojik özelliklerinin bu durum ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Mandibulanın dens kortikal yapısı kan damarlarının penetrasyonunun engeller ve mandibulanın maksillaya göre kanlanması daha azdır (21). Biz yazarlar olarak KO'nun mandibulada daha fazla görülmesinin sebebinin bahsi geçen durumlarla alakalı olarak enflamasyona daha yatkın olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü bu durum zamanla, sklerotik kemik yapısına neden olabilecek bir yanıt dönüşebilir.

Literatürde KO'nun daha çok enfekte pulpa kaynaklı olarak çürük veya dolgulu dişlerde ortaya çıktığı gösterilmiştir (6,17). Çalışmamızda; KO, kanal tedavili dişlerde istatistiksel olarak daha sık izlenmiştir ($p=0,048$). Bu durum uygunsuz endodontik tedavi sonucu artık nekrotik pulpadaki düşük virulanslı mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların ürünlerinden kaynaklanabilir. KO'nun kanal tedavili dişlerde daha çok bulunmasının diğer nedenleri ise endodontik tedavilerin yetersiz olması, kanal tedavi sonrası yapılan üst restorasyonun uyumsuzluğu ve kök kanal tedavisi sırasında yetersiz irrigasyon yapılması olabilir. Bizim çalışmamızda görülmesi de, periodontal kaynaklı kronik enflamasyonla birlikte de KO görülebilir. KO'nun periodontal patolojisi bulunan dişlerde görülme oranı Yeh ve ark. (7) tarafından %12 olarak bulunmuştur. Bunun sebebi, pulpal enflamasyona benzer şekilde periodontal enflamasyon kaynaklı kronik irritasyon olabilir.

Kondensing osteitisten etkilenen dişlerin kök çevresinde, sınırları belirgin veya diffüz bir radyoopasite görülebilir. Bunun yanı sıra; etkilenen dişin genişlemiş periodontal aralığının çevresinde, skleroze kemik izlenebilir (11,22). KO'nun sınırlarının çok belirgin olmadığı durumlarda, lezyon gözden kaçabilir. Çok belirgin olduğu durumlarda ise; artmış radyoopasite, periapikal osseöz displazi gibi anomalileri düşündürebilir ve gözlemciler arası görüş farklılıklarına neden olabilir. Bizim çalışmamızda gözlemciler arası görüş farklılığının sebebi periapikal osseöz displazi ve idiyopatik osteoskleroz görülen 2 hastanın radyografisidir.

KO'nun ayırıcı tanısı; sementoblastoma, lenf nodu kalsifikasyonu, osteoma, idiyopatik osteoskleroz ile yapılabilir (10,22-25). KO'nun etrafında yumuşak kapsül yoktur, fakat radyografik olarak sementoblastomanın etrafında belirgin radyolüsent bant izlenir (23). KO'dan farklı olarak osteomada genişleme ve yer değiştirme eğilimi vardır (25). KO, enflamatuvar orjinli olmasıyla idiyopatik osteosklerozdan ayrılır. Lenf nodu ve yumuşak doku kalsifikasyonları, radyografik lokalizasyon teknikleri veya ultrason, CBCT gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanımı ile KO'dan ayırt edilebilir.

Bu çalışmanın birtakım sınırlılıkları vardır. Bunlardan birincisi; çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle hastaların klinik ve histopatolojik değerlendirmeleri yapılamamıştır. İkinci limitasyon ise, kanal tedavili dişlerde KO daha sık çıkmıştır. Ancak bu durumun kanal tedavisinin başarısına bağlı olup olmadığı veya öncesinde var olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Tablo 2. Kondensing osteitis görülen hastaların verileri

	Sayı	%(Yüzde)	P
Kadın	29	%3,31	p=0,090
Erkek	17	%2	
Kanal Tedavi	24	%52,2	p=0,048
Dolgu	13	%28,3	
Derin Çürük	7	%15,2	
Protetik Restorasyon	2	%4,3	
Üst Çene	0	%0	p<0,001
Alt Çene	46	%100	
2.Premolar	2	%4,34	p= 0,002
1.Molar	35	%76,08	
2.Molar	9	%19,58	

5.Sonuç

Bu güncel çalışma; diğer ülkelerde ve aynı toplumun farklı bölgelerinde yapılan önceki çalışmalardan farklı olarak, KO'nun kanal tedavisi gören dişlerde daha çok görüldüğünü ortaya koymuştur. Panoramik radyograflarda; kanal tedavili mandibular molar ve premolar dişlerin, KO açısından dikkatli incelenmesi önerilir KO enflamatuvar kaynaklı bir durum olduğu için; KO'nun teşhisi, tedavi ve takibi hekimler açısından önem arz etmektedir.

Kaynakça

- [1] Brower AC, Sweet DE, Keats TE. Condensing osteitis of the clavicle: a new entity. *AJR Am J Roentgenol.* 1974;121(1):17-21.
- [2] Eliasson S, Halvarsson C, Ljungheimer C. Periapical condensing osteitis and endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;57(2):195-9.
- [3] Miloglu O, Yalcin E, Buyukkurt M-C, Acemoglu H. The frequency and characteristics of idiopathic osteosclerosis and condensing osteitis lesions in a Turkish patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(12):e640-5.
- [4] Ardakani FE, Azam ARN. Radiological findings in panoramic radiographs of Iranian edentulous patients. *Oral Radiol.* 2007;23(1):1-5
- [5] Ustad F, Alwadai GS, Ali FM. A rare case of condensing osteitis associated with root resorption. *J Int Oral Health.*2016; 8(1): 140.
- [6] Altun O, Dedeoğlu N, Umar E, Yolcu Ü, Acar AH. Condensing osteitis lesions in Eastern Anatolian Turkish population. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol.* 2014;2(2):17-20.
- [7] Yeh H-W, Chen C-Y, Chen P-H, Chiang M-T, Chiu K-C, Chung M-P, et al. Frequency and distribution of mandibular condensing osteitis lesions in a Taiwanese population *J Dent Sci.*2015;10(3):291-5
- [8] Yonetsu K, Yuasa K, Kanda S. Idiopathic osteosclerosis of the jaws: Panoramic radiographic and computed tomographic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(4):517-21.
- [9] Marmary Y, Kutiner G. A radiographic survey of periapical jawbone lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;61(4):05-8.
- [10] Holly D, Jurkovic R, Mracna J. Condensing osteitis in oral region. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(11):13-715.
- [11] Durmuş E, Akça CN, Esen A, Günhan Ö. Kondensing Osteitis: semptomatik iki olgu sunumu-Türkiye Klinikleri *J Dental Sci* 2009;15(1):44-47.
- [12] Verzak Z, Celap B, Modric VE, Soric P, Karlovic Z. The prevalence of idiopathic osteosclerosis and condensing osteitis in Zagreb population-*Acta Clin Croat*-2012;51(4):573-7.
- [13] Farhadi F, Ruhani MR, Zarandi A. Frequency and pattern of idiopathic osteosclerosis and condensing osteitis lesions in panoramic radiography of Iranian patients-*Dent Res J.*;13(4):322-6.
- [14] Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20(1):37-46.
- [15] Williams T, Brooks S. A longitudinal study of idiopathic osteosclerosis and condensing osteitis *Dentomaxillofac Rad.*1998;27(5):275-8.
- [16] Çağlayan F, Tozoğlu U. Incidental findings in the maxillofacial region detected by cone beam CT. *Diagn Interv Radiol*2012;18(2):159-63.
- [17] Avramidou F-M, Markou E, Lambrianidis T. Cross-sectional study of the radiographic appearance of radiopaque lesions of the jawbones in a sample of Greek dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(3):e38-e43.
- [18] Hedin M, Polhagen L. Follow-up study of periradicular bone condensation. *Eur J Oral Sci.*1971;79(4):436-40.
- [19] Uzun H, Nazlıel ÇH. Yaşlıda medikal ve dental hikâye ile ekstraoral, intraoral ve dental muayene bulguları. *Geriatrics.* 2000;3(1):15-21.
- [20] Simon JHS. Periapical Pathology. In: Cohen S, Burns RC, editörs. *Pathways of the pulp*, 7. Baskı. St. Louis (US): Mosby, 1998.p.425-462.
- [21] Krakowiak PA. Alveolar osteitis and osteomyelitis of the jaws. *Oral Maxil Surg Clin.*2011;23(3):401-413.
- [22] Şişman Y, Akgünlü F. Osteoskleroz: Altı olgu sunumu-Türkiye Klinikleri *J Dental Sci* 2007;13(2):88-92.
- [23] İnceoğlu B, Firtina Ekincioglu Z, Nader AK, Öztaş B, Tüzüner Öncül AM. Klinik olarak sementoblastoma'yı taklit eden kondensing osteitis (Vaka Raporu).*AU Diş Hek.Fak.Derg.* 2011;38(3):137-141

- [24] Garg AK, Chaudhary A, Tewari RK, Bariar LM, Agrawal N. Coincidental diagnosis of tuberculous lymphadenitis: A case report. Aust Dent J.2014;59(2):258-263.
- [25] Türker M, Güngör N, Yücetaş Ş, Ergun E, Yılmaz Osteoma (1 olgu). GÜ Diş. Hek.Fak. Der. 1985;2(1):221-227.

Postmenopozal Östrojen Reseptör Pozitif Meme Kanseri B7-H4 Geni Varyasyonları

B7-H4 Gene Variations in Postmenopausal Estrogen Receptor Positive Breast Cancer

Asuman ÖZGÖZ¹, Fadime Mutlu İÇDUYGU², Kuyaş Hekimler ÖZTÜRK³,
Hale ŞAMLI⁴, Ayşegül YÜKSELTÜRK⁵, Zuhal BAŞKAN⁶

¹Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Kastamonu

²Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Giresun

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Isparta

⁴Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa

⁵Kastamonu Üniversitesi, Fazıl Boyner Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu

⁶Acıbadem Bursa Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Bursa

ÖZET

Amaç: T hücre fonksiyonunu inhibe etmek suretiyle, T hücre immünesinde immünsupresif etki gösteren B7-H4 geninin, pek çok insan tümörü çeşidinde, tümör progresyonu ve zayıf prognozda etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Renal hücre karsinomu, over kanseri, gastrik kanser ve meme kanseri de dahil olmak üzere, çeşitli kanser türlerinde B7-H4 geni ekspresyonunun artması ve bu durumun karsinojenik etkiye sebep olması, son zamanlarda kanser tedavisinde B7-H4'ün hedef alınmasını düşündürmüştür. B7-H4'ün ekspresyon kontrolüne etki edebilecek polimorfizm çalışmaları oldukça sınırlıdır. Polimorfizmlerin popülasyon düzeyinde farklılıklar gösterdiği de göz önüne alındığında, B7-H4 geninin ekspresyonu üzerinde etkili olabileceği muhtemel olan rs10754339, rs10801935 ve rs3738414 SNP'lerinin, farklı popülasyonlarda, özellikle yüksek ekspresyon gösterdiği kanser türlerinde çalışılması değerli bilgiler sağlayabilecektir. Biz de bu amaçla, daha önce Türk popülasyonunda meme kanserinde ilk defa yaptığımız araştırmayı, meme kanserinde B7-H4 geninin patogenezi daha net ortaya koymak amacıyla daha fazla olgu grubunda gerçekleştirdik. **Materyal-Metot:** Çalışmamızda toplam 201 olgunun DNA izolasyonunu takiben, multipleks PCR ve MALDI-TOF temelinde dayanan SNP analizi yapıldı. **Bulgular:** Artan olgu sayımıza rağmen bir önceki çalışmamızda olduğu gibi B7-H4 geni 10754339, rs10801935 ve rs3738414 polimorfizmleri meme kanseriyle istatistiki olarak anlamlı bir birliktelik göstermedi. Ayrıca ilgili polimorfizmler, klinopatolojik verilerle de istatistiki olarak anlamlı bir ilişki göstermedi. **Sonuç:** Çalışma sonuçlarımız bize, Türk popülasyonunda meme kanseri yatkinliğini değerlendirmede B7-H4 geni 10754339, rs10801935 ve rs3738414 polimorfizmlerinin etkili olmayacağını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, B7-H4 Geni, Polimorfizm

Alınış / Received: 14.08.2020 Kabul / Accepted: 02.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: B7-H4 gene, which has an immunosuppressive effect on T cell immunity by inhibiting T cell function, has been shown to be effective in tumor progression and poor prognosis in many types of human tumors. Increasing B7-H4 gene expression in various types of cancer, including renal cell carcinoma, ovarian cancer, gastric cancer and breast cancer, recently has led to the consideration of B7-H4 targeting in cancer treatment. Polymorphism studies of B7-H4 that may affect its expression control are very limited. Considering that polymorphisms show differences at the population level, the study of rs10754339, rs10801935 and rs3738414, which are likely to have an effect on the expression of the B7-H4 gene in different populations, may provide valuable information, especially in cancer types in which it shows high expression. For this purpose, we repeated the research, we conducted for the first time in Turkish breast cancer patients previously, in order to more clearly reveal the pathogenesis of B7-H4 gene in breast cancer. **Material-Method:** In our study, following DNA isolation of 201 cases, SNP analysis based on multiplex PCR and MALDI-TOF was performed. **Results:** Despite the increasing number of cases, as in our previous study, B7-H4 gene polymorphisms did not show statistically significant association with breast cancer. In addition, the related polymorphisms did not show a statistically significant relationship with the clinopathological data. **Conclusion:** Our study results have made us think that B7-H4 gene 10754339, rs10801935 and rs3738414 SNPs will not be effective in evaluating breast cancer susceptibility in the Turkish population.

Keywords: Breast Cancer, B7-H4 Gene, Polymorphism



1.Giriş

2018 Global Kanser İstatistiklerine göre, kadın meme kanseri (MK) %11.6'lık tahmini frekansla ikinci en yaygın kanser türüdür ve aynı zamanda, kanser nedenli ölümlerin başlıca sebebidir (1). Çeşitli tedavi yöntemleri sayesinde meme kanserli kadınlar için genel sağ kalım süresi ve yaşam kalitesindeki gelişmelere rağmen, MK hala kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerindedir ve bu sebeple de yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (2).

B7x, B7S1 veya VTCN1 olarak da bilinen B7-H4 geni, üç ayrı laboratuvar tarafından bioinformatik analiz yoluyla belirlenmiştir (3-6). B7-H4 varlığı daha sonra, hem B7-H4 mRNA'sının hem de proteininin insan seröz ovaryan kanserleri ve meme kanserlerinde eksprese olduğu, normal dokularda ise nispeten çok az veya hiç eksprese olmadığına gösterilmesiyle ortaya konmuştur (7). B7-H4 proteini, ekstraselüler amino terminal domaini, büyük bir hidrofobik transmembran domain ve çok kısa bir intraselüler domainden (sadece 2 amino asit rezidüsü) ibaret olan 282 amino asit rezidüsü içerir. Diğer B7-ailesi üyeleri gibi, ekstraselüler domaininde bir çift Ig-benzeri bölgeye sahiptir. B7-H4 proteini, tip-I transmembran proteini yapısındadır (8).

İmmunregülatör B7-ailesi proteinlerin bir üyesi olan B7-H4, genellikle antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde eksprese edilir ve aktif T hücrelerinin sunduğu bilinmeyen reseptörlere bağlanan ligandlarla etkileşir. B7-H4 proteinleri, tümör mikroçevresinde, T hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe edebilirler (9).

Normal dokulardan farklı olarak, ovaryan karsinom, meme kanseri, mesane kanseri, glioma, prostat kanseri, pankreas kanseri ve benzeri çeşitli insan tümörlerinde yüksek seviyelerde B7-H4 protein ekspresyonu bildirilmiştir (10). Ayrıca, bir çalışma B7-H4'ün shRNA aracılı bozulmasının, tümör hücresi proliferasyonunu, istilasını ve göçünü, hücre apoptozunu bariz şekilde engellediğini ve G0/G1'de hücre döngüsünü durdurduğunu göstermiştir (11). B7-H4'ün geninin kanser immünoterapisi için potansiyel bir hedef olabileceği düşünülmüştür. Pek çok klinik çalışma, yüksek B7-H4 gen ekspresyonunun solid tümörlerde daha kısa genel sağ kalım (OS) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9).

Son zamanlarda B7-H4'ün geninin kanser immünitesindeki rolü ve tedavide hedef alınabileceğiyle ilgili pek çok görüş ortaya konmuştur. Zhou, L ve ark., tümör hücrelerinde B7-H4'ün ekspresyonunun, meme invaziv duktal kanser dokularındaki tümör infiltrasyonu yapan CD8 T lenfositlerinin sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Bir fare tümör modelinde, tümör yüzeyinde aşırı B7-H4 ekspresyonu, CD8 tümöre özgü T hücrelerinin aktivasyonunu, artışını ve sitotoksitesini baskılayarak immünokompetan farelerde tümör büyümesini teşvik etmiştir. Bu bulgular, tümörle ilişkili B7-H4'ün T hücresi aracılı bağışıklığı bozmada ve tümör mikro çevresini şekillendirmedeki rolüne yeni bir bakış sağlamıştır (12). Kim, N. ve ark. kanser hücreleri tarafından yüksek düzeyde B7-H4 ekspresyonunun, tümörü infiltre eden özellikle sitotoksik CD8 + T lenfositlerinin baskılanması yoluyla, T hücresi aracılı immün kontrol mekanizmalarını etkileyeceğini bildirmişlerdir (13). B7-H4'ün bloke edilmesinin veya azaltılmasının, T hücresi aracılı anti-kanser yanıtları geri döndürebileceği ve kanser hastalarının hayatta kalmasını arttırabileceği düşünülmüştür. B7-H4'ün hedeflenmesinin, kanser için immünoterapinin etkinliğini arttırmak için umut verici bir potansiyele sahip olduğu, bu nedenle B7-H4'ü hedefleyen immünoterapinin, klinik çalışmalarda kanser hastalarında değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür (14).

Çeşitli kanser türlerinde B7-H4 ekspresyonunun artması ve bu durumun karsinojenik etkiye sebep olması, son zamanlarda kanser tedavisinde B7-H4'ün hedef alınmasını gündeme getirmiştir. B7-H4'ün ekspresyon kontrolüne etki edebilecek polimorfizm çalışmaları oldukça sınırlıdır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar yapılmış üçü meme kanseri, biri kolorektal kanser, biri mesane kanserinde olmak üzere toplam beş adet polimorfizm çalışması mevcut olup (15-19), bu çalışmalardan iki tanesi tarafımızca yapılmıştır. Bu çalışmamızda da daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmadan daha fazla meme kanserli olgu ve kontrol grubunda B7-H4 geni rs10754339, rs10801935 ve rs3738414 polimorfizmlerini analiz ederek, meme kanseri üzerine etkisini değerlendirmeyi düşündük.

Tablo 1: MK hasta ve Kontrol grubu bireylerinde SNP genotip ve allel dağılımları

Genotipler	Kontrol Grubu n (%) N=100	Olgu Grubu n (%) N=101	χ^2 p değeri	OR (%95 CI)	p değeri
Rs1075433 (B7H4)			0,509		
AA	87 (87)	82 (81,2)		1 ^a	
GA	11 (11)	17 (16,8)		1,64 (0,73-3,71)	0,308
GG	2 (2)	2 (2)		1,06 (0,15-7,71)	1,000
AA/GA+GG	13 (13)	19 (18,8)		1,55 (0,72-3,34)	0,335
GG/GA+AA	98 (98)	99 (98)		0,99 (0,14-7,17)	1,000
Alleller			0,383		
A	185 (92,5)	181 (89,6)		1 ^a	
G	15 (7,5) HWD: 0,038	21 (10,4) HWD: 0,332		1,43 (0,72-2,86)	0,383
Rs10801935 (B7H4)			0,636		
AA	38 (38)	45 (44,6)		1 ^a	
CA	43 (43)	39 (38,6)		0,77 (0,42-1,41)	0,393
CC	19 (19)	17 (16,8)		0,76 (0,35-1,66)	0,551
AA/CA+CC	62 (62)	56 (55,4)		0,76 (0,43-1,34)	0,345
CC/CA+AA	81 (81)	84 (83,2)		0,86 (0,42-1,78)	0,716
Alleller			0,368		
A	119 (59,5)	129 (63,9)		1 ^a	
C	81 (40,5) HWD: 0,281	73 (36,1) HWD: 0,101		0,83 (0,56-1,25)	0,368
Rs3738414 (B7H4)			0,822		
GG	89 (89)	91 (90,1)		1 ^a	
AG	11 (11)	10 (9,9)		0,89 (0,36-2,20)	0,822
AA	0 (0)	0 (0)		-	-
GG/AG+AA	11 (11)	10 (9,9)		0,89 (0,36-2,20)	0,822
AA/AG+GG	100 (100)	101 (100)		-	-
Alleller			0,827		
G	189 (94,5)	192 (95)		1 ^a	
A	11 (5,5) HWD: -	10 (5) HWD: -		0,90 (0,37-2,16)	0,827

OR: Odds oranı, CI: Güven aralığı, HWD: Hardy-Weinberg dengesi, 1^a: Referans Genotip/Allel

2. Materyal ve Metod

Acıbadem Bursa Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümüne başvuran 101 postmenopozal östrojen reseptör pozitif (ER+) meme kanserli hasta (ortalama yaş: 62±7,8) ve 100 postmenopozal meme kanseri olmayan kontrol grubunun (ortalama yaş: 52,6 ± 3,7) yer aldığı çalışmaya başlanmadan önce, Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'dan onay alınmıştır (Karar No: 2013-495). Hem hasta hem de kontrol grubu tarafından bilgilendirilmiş onam formu imzalanmıştır. Tüm olguların, tıbbi öykü, demografik özellikler, menarş yaşı, ilk doğum yapma yaşı, çocuk sayısı, menapoz yaşı, hormon replasman tedavisi, sigara ve alkol tüketim bilgileri ve aile öyküsü detayları bilgi formlarına doldurulmuştur. Ek olarak, hasta grubu için, tıbbi kayıtlardan, tanı yaşı, tümör derecesi, tümör histolojisi, metastaz, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı durumu, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, Her2Neu durumu bilgileri elde edilmiştir.

Olgu ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere alınan periferik kanlardan DNA izolasyonu High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanılarak, üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonunu takiben genotipleme, multipleks PCR ve Matriks Yardımlı Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometrisi (MALDI TOF-MS) yöntemleriyle yapılmıştır. Daha sonra, SAP ve iPLEX reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Spektrochip örnek transferi, örnek iyonizasyonu Sequenom MassARRAY 4 analizöründe yapılmış, kütle spektrum analizi için MassARRAY TYPHER 4.0 (Agena Bioscience, San Diego, USA) yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz, SPSS 18.0 software (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 2: SNP'ler ve MK tümörlerinin histopatolojik parametreleri

Genotip Frekansları (%)	BMI			Progesteron reseptör durumu		Her2/neu durumu		Tümör büyüklüğü		Lenf nodu tutulumu		Tümör derecesi		Metastaz		Aile öyküsü	
	<25	25-29,9	≥30	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	≤5 cm	>5 cm	Var	Yok	I, II	III	Var	Yok	Var	Yok
Rs1075433 (B7H4)																	
AA	13,1(92,9)	29 (78,4)	40 (80)	19 (100)	63 (76,8)	62 (81,6)	20 (80)	70 (79,5)	9 (100)	36 (80)	45 (83,3)	51 (82,3)	22 (78,6)	71 (80,7)	10 (83,3)	63 (80,8)	18 (81,8)
GA	1 (7,1)	8 (21,6)	8 (16)	0 (0)	17 (20,7)	13 (17,1)	4 (16)	16 (18,2)	0 (0)	7 (15,6)	9 (16,7)	10 (16,1)	6 (21,4)	15 (17)	2 (16,7)	13 (16,7)	4 (18,2)
GG	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	2 (2,4)	1 (1,3)	1 (4)	2 (2,3)	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	2 (2,3)	0 (0)	2 (2,6)	0 (0)
p değeri	0,514			0,070		1,000		0,356		0,379		0,840		1,000		1,000	
Rs10801935 (B7H4)																	
AA	10 (71,4)	13 (35,1)	22 (44)	8 (42,1)	37 (45,1)	31 (40,8)	14 (56)	41 (46,6)	4 (44,4)	19 (42,2)	26 (48,1)	30 (48,4)	12 (42,9)	39 (44,3)	6 (50)	33 (42,3)	11 (50)
CA	2 (14,3)	18 (48,6)	19 (38)	8 (42,1)	31 (37,8)	31 (40,8)	8 (32)	32 (36,4)	3 (33,3)	18 (40)	19 (35,2)	20 (32,3)	12 (42,9)	34 (38,6)	4 (33,3)	32 (41)	7 (31,8)
CC	2 (14,3)	6 (16,2)	9 (18)	3 (15,8)	14 (17,1)	14 (18,4)	3 (12)	15 (17)	2 (22,2)	8 (17,8)	9 (16,7)	12 (19,4)	4 (14,3)	15 (17)	2 (16,7)	13 (16,7)	4 (18,2)
p değeri	0,183			0,942		0,404		1,000		0,835		0,602		0,921		0,731	
Rs3738414 (B7H4)																	
GG	13 (92,9)	35 (94,6)	43 (86)	16 (84,2)	75 (91,5)	70 (92,1)	21 (84)	78 (88,6)	9 (100)	41 (91,1)	48 (88,9)	57 (91,9)	23 (82,1)	79 (89,8)	11 (91,7)	72 (92,3)	18 (81,8)
AG	1 (7,1)	2 (5,4)	7 (14)	3 (15,8)	7 (8,5)	6 (7,9)	4 (16)	10 (11,4)	0 (0)	4 (8,9)	6 (11,1)	5 (8,1)	5 (17,9)	9 (10,2)	1 (8,3)	6 (7,7)	4 (18,2)
AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p değeri	0,440			0,393		0,258		0,591		0,752		0,275		1,000		0,220	

BMI: Vücut kütle indeksi, PR: Progesteron reseptörü, HER2/neu: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü

3.Sonuçlar

MK olgu ve kontrol grubu arasında, meme kanserinin progresyonuyla ilgili olduğu bilinen faktörlerden yaş, ilk doğum yapma yaşı, aile öyküsü açısından istatistiki olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, $p=0,000$ $p=0,000$ ve $p=0,006$).

B7-H4 geni rs10754339, rs10801935, ve rs3738414 polimorfizmlerinin gruplar arasındaki allel ve genotip dağılımları Tablo 1.'de gösterilmiştir. Polimorfizmlerin gruplar arasındaki allel ve genotip dağılımları istatistiki olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (tüm $p>0,05$). Çalışılan rs10754339, rs10801935 polimorfizmleri her iki grupta da Hardy-Weinberg dengesinde bulunmuştur.

MK hasta grubunda, çalışılan SNP'ler ve BMI, PR durumu, Her2Neu durumu, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı durumu, tümör derecesi, metastaz durumu, aile öyküsü arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, PR pozitifliği ile rs1075433 AG genotipi, istatistiki olarak anlamlılığa en yakın korelasyonu göstermiştir ($p=0,070$) (Tablo 2).

4.Tartışma-Sonuç

Meme kanseri etiyolojisinin oldukça karmaşık olduğu bilinmektedir ve hastalığın altında yatan neden tam olarak aydınlatılamamıştır. Pek çok genetik, endokrin ve çevresel faktör hastalık nedenleri arasında yer almaktadır (20). 2018 yılında yayımlanan Türkiye'deki kanser verilerine göre, MK kadınlar arasındaki en yaygın kanser türü (2015 yılında 43,8/100000 kişi) olup, diğer popülasyonlarda olduğu gibi, kanser ölümlerinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (21). 1993 yılında bildirilen 24,1/100000 olan insidans göz önüne alındığında, son 20 yılda Türkiye'deki MK frekansı oldukça yükselmiştir (22).

Translasyona uğramayan bölgeler (UTR'ler) ve en önemlisi ilk intron olmak üzere intronlar gen ekspresyonunu düzenleyebilirler ve bu düzenleme; stabil mRNA üretimi, translasyonel verim artışı ve mRNA'nın yıkılması ile sonuçlanabilir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında, B7-H4 geni, UTR'lerinde ve ilk intronunda yeni tespit edilen üç tek nükleotid polimorfizmi (SNP), Çin Han popülasyonunda meme kanseri riski ile, ilk defa bir ilişki göstermiştir (15).

B7-H4 geni, çeşitli kanser türlerinde yüksek derecede eksprese edildiği için, literatürde pek çok ekspresyon çalışması mevcut olmakla birlikte; B7-H4 geni polimorfizm çalışması oldukça sınırlıdır. Meme kanserinde Zhang ve ark. tarafından yapılan ilk polimorfizm çalışmasında rs10754339, rs10801935, ve rs3738414 SNP'leri analiz edilmiş olup, bu SNP'lerin meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, rs10754339 AG genotipi ve G aleli, Çin Han popülasyonunda meme kanseri riski ile birliktelik göstermiştir ($p<0,05$). Bu SNP'nin transkript çeşidini ve gen ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (15). Daha önce tarafımızca gerçekleştirilen çalışmada Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmayla uyumlu olarak rs10754339 AG genotipi ve G alleli, meme kanserli hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek frekansta bulursa da bu birliktelik istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (16). Daha yüksek olgu ve kontrol grubuyla yaptığımız mevcut çalışmamızda ise, artan olgu sayılarına rağmen yine aynı sonuç bulunmuş olup (rs10754339 AG genotipi ve G alleli, meme kanserli hasta grubunda daha yüksek frekanstadır), sonuç yine istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Tsai ve ark.'nın Taiwan popülasyonunda yaptıkları çalışmada ise rs10754339 AG genotipi meme kanseri riskiyle birliktelik göstermiştir ($p<0,05$) (18). Bunun yanında, tarafımızca yapılmış olan ve literatürdeki tek mesane kanseri B7-H4 geni polimorfizm çalışmasında, rs10754339 AA genotipi mesane kanseri olgu grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek frekansta tespit edilmiş olup, bu SNP'nin mesane kanserinde daha güçlü bir biomarker olabileceği düşünülmüştür (19).

B7-H4 geni rs10801935 CC genotipi, Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada meme kanseri olgu grubunda kontrol grubundan daha düşük frekansta bulunmuş ($p<0,05$) olup, bu genotipin meme kanserinden koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (15). Daha önce yaptığımız çalışmada ve daha fazla olgu sayısı ile gerçekleştirdiğimiz mevcut çalışmada, Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmayla uyumlu olarak rs10801935 CC genotipi mem kanseri grubunda, kontrol grubundan daha düşük frekansta tespit edilmiş olsa da her iki çalışmamızda da sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildir (16). Tsai ve ark.'nın Taiwan popülasyonunda yaptıkları çalışmada ise, farklı olarak rs10754339 AG genotipi meme kanseri riskiyle birliktelik göstermiştir ($p<0,05$) (18).

Zhang ve ark.'nın çalışmasında B7-H4 geni rs3738414 AA genotipi ve A allelinin, meme kanserinde koruyucu olduğu düşünülmüştür ($p<0,05$) (15). Tsai ve ark. Taiwan popülasyonunda yaptıkları çalışmada Zhang ve ark. ile uyumlu olarak rs3738414 AA genotipinin meme kanseri riskini anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir ($p<0,05$) (18). Daha önce yaptığımız çalışmada, mesane kanserinde rs3738414 AG genotipinin koruyucu olduğu düşünülmüştür ($p<0,05$) (19). Mevcut çalışmamızda ise bu SNP ve meme kanseri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Zhang ve ark.'nın çalışmasında B7-H4 geni rs10754339 GG genotipi lenf nodu metastazı ve PR durumuyla anlamlı derecede korelasyon gösterirken, AG genotipi ve G alleli lenf nodu metastazı ve ER durumuyla birliktelik göstermiştir ($p<0,05$) (15). Mevcut çalışmamızda, rs10754339 AA ve AG genotipleri PR+ ile birliktelik göstermiş olup, istatistiki anlamlılığa yakındır ($p=0,07$). Tsai ve ark.'nın Taiwan popülasyonunda yaptıkları çalışmada, B7-H4 geni polimorfizmlerinin klinikopatolojik parametrelerle birlikteliğinden bahsedilmemiştir (18).

B7-H4 geni polimorfizmlerinden biri de Wu, D. ve ark. tarafından kolorektal kanserde analiz edilmiş olup, literatürde ilk defa rs13505 GG genotipi, kolorektal kanserli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek frekansta bulunmuştur ($p=0,03$). Ayrıca çalışmada, miR-1207-5p'nin, B7-H4 genini rs13505 G alleleline bağlanmak suretiyle baskılayabildiği gösterilmiştir (17).

G. Saad El Din ve ark. çalışmasında, rs10754339 G allelinin MK progresyonu ve lenf nodu metastazıyla birliktelik göstermesinin yanında, MK riskini 1,45 kat artırdığı belirtilirken, bu SNP'nin miRNA tarafından düzenlenme mekanizması araştırılmıştır. Çalışmada, yeni bir tümör supressör olan miR-506-3p'nin MK progresyonu ve lenf nodu metastazını rs10754339 G allelini downregüle etmek suretiyle azalttığı gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak, çalışmamızda B7-H4 geni rs10754339, rs10801935 ve rs3738414 polimorfizmlerinin hiç biri meme kanseri riski veya koruyuculuğu açısından istatistiki olarak anlamlı bir birliktelik göstermemiştir. Daha önce mesane kanserinde yaptığımız çalışmada ise, sonuçların istatistiki olarak anlamlı çıkması, B7-H4 geni polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda mesane kanseri yatkınlığının değerlendirilmesinde daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışma ve önceki çalışmalarımızın sonuçlarını göz önüne aldığımızda, B7-H4 geni rs10754339, rs10801935, ve rs3738414 polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda ve diğer popülasyonlarda farklı kanser türlerinde de değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynakça

- [1] Khazaei Z, Mosavi Jarrahi A, Momenabadi V, Ghorat F, Adineh HA, Sohrabivafa M, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide stomach cancers and their relationship with the human developmentindex (HDI). *World Cancer Res J.* 2019;6:e1257.
- [2] Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33.
- [3] Sica GL, Choi IH, Zhu G, Tamada K, Wang SD, Tamura H, et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity.* 2003;18(6):849-61.
- [4] Choi IH, Zhu G, Sica GL, Strome SE, Cheville JC, Lau JS, et al. Genomic organization and expression analysis of B7-H4, an immune inhibitory molecule of the B7 family. *J Immunol.* 2003;171(9):4650-4.
- [5] Smith JB, Stashwick C, Powell DJ. B7-H4 as a potential target for immunotherapy for gynecologic cancers: a closer look. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):181-189.
- [6] Watanabe N, Gavrieli M, Sedy JR, Yang J, Fallarino F, Loftin SK, et al. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol.* 2003;4(7):670-9.
- [7] Salceda S, Tang T, Kmet M, Munteanu A, Ghosh M, Macina R, et al. The immunomodulatory protein B7-H4 is overexpressed in breast and ovarian cancers and promotes epithelial cell transformation. *Exp Cell Res.* 2005;306(1):128-41.
- [8] Podojil JR, Miller SD. Potential targeting of B7-H4 for the treatment of cancer. *Immunol Rev.* 2017;276(1):40-51.
- [9] 2018-Chen X, Tao L, Yuan C, Xiu D. The prognostic value of B7-H4 in pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(12):e0088.
- [10] MacGregor HL, Ohashi PS. Molecular pathways: evaluating the potential for B7-H4 as an immunoregulatory target. *Clin Cancer Res.* 2017;23:2934-41.
- [11] Zhang X, Cai L, Zhang G, Shen Y, Huang J. B7-H4 promotes tumor growth and metastatic progression in lung cancer by impacting cell proliferation and survival. *Oncotarget.* 2017;8(12):18861-18871.
- [12] Zhou L, Ruan M, Liu Y, Zhu Y, Fu D, Wu K, et al. B7H4 expression in tumor cells impairs CD8 T cell responses and tumor immunity. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(2):163-174.
- [13] Kim NI, Park MH, Kweon SS, Lee JS. B7-H3 and B7-H4 Expression in Breast Cancer and Their Association with Clinicopathological Variables and T Cell Infiltration. *Pathobiology.* 2020;87(3):179-192.
- [14] Wang L, Heng X, Lu Y, Cai Z, Yi Q, Che F. Could B7-H4 serve as a target to activate anti-cancer immunity? *Int Immunopharmacol.* 2016;38:97-103.
- [15] Zhang J, Zhang M, Jiang W, Wang L, Fu Z, Li D, et al. B7-H4 gene polymorphisms are associated with sporadic breast cancer in a Chinese Han population. *BMC Cancer.* 2009;9:394.
- [16] Özgöz A, Şamlı H, Öztürk KH, Orhan B, Icduygu FM, Aktepe F, et al. An investigation of the effects of FGFR2 and B7-H4 polymorphisms in breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(3):370-5.

- [17] Wu D, Tang R, Qi Q, Zhou X, Zhou H, Mao Y, et al. Five functional polymorphisms of B7/CD28 co-signaling molecules alter susceptibility to colorectal cancer. *Cell Immunol.* 2015;293(1):41-8.
- [18] Tsai SM, Wu SH, Hou MF, Yang HH, Tsai LY. The Immune Regulator VTCN1 Gene Polymorphisms and Its Impact on Susceptibility to Breast Cancer. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(5):412-8.
- [19] Özgöz A, Şamli M, Dinçel D, Şahin A, Ince Ü, Sağlıcan Y, et al. Association of B7-H4 gene polymorphisms in urothelial bladder cancer. *Turk J Med Sci.* 2017;47(2):443-446.
- [20] Özgöz A, İçduygu FM, Yükseltürk A, Şamli H, Öztürk KH, Başkan Z. Low-penetrance susceptibility variants and postmenopausal oestrogen receptor positive breast cancer. *J Genet.* 2020;99:15.
- [21] Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Baran Deniz E, Boztaş G, DüNDAR S, Kavak Ergün A, ve ark. Türkiye kanser istatistikleri 2015, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2018.
- [22] Özmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health.* 2014;10(2):98-105.
- [23] Saad El Din G, Youness RA, Assal RA, Gad MZ. rs10754339 (A/G) in 3'UTR of B7-H4 regulated by miR-506-3p prevents breast cancer progression. 11th European Breast Cancer Conference; 21-23. March 2018; Barcelona, Spain. *European Journal of Cancer* 2018;92,Suppl.3:S136.

Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin Türkçe Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması

Turkish Validity and Reliability Study of the Questionnaire Survey of Ergonomic Risks Among Nursing Workers

Sabriye ERCAN¹, Özgür ÖNAL², Girayhan ÇELİK³, Ayhan CANBULUT¹,
Hüseyin Tolga ACAR¹, Esma ARSLAN¹, Cem ÇETİN¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Bu çalışma ile hemşirelik hizmeti veren bireylere, ergonomik risk değerlendirmesi yapabilmek için Coluci ve Alexandre tarafından geliştirilen Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin Türkçe geçerliliğini ve güvenirliliğini araştırmak amaçlanmıştır. **Materyal-Metot:** Türkçe versiyonu, araştırmacılar tarafından orijinal dili olan İngilizceden Türkçeye çevrilerek elde edilen anketin, anlaşılabilirliğini test etmek için ilimizde aktif olarak hemşirelik hizmeti veren 29 hemşire üzerinde pilot bir uygulama yapılmıştır. Yapılan bu pilot araştırma sonucu, içerdiği maddelerine son hali verilen Türkçe versiyon anket, üniversitemize bağlı araştırma ve uygulama hastanesinde profesyonel olarak hemşirelik hizmeti veren sağlık çalışanları üzerinde yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak uygulanmıştır. Anketin faktör analizine uygunluğunu test etmek için Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ölçümü ve Bartlett küresellik testi yapılmıştır. Anketin güvenirlilik değerlendirmesinde iç tutarlılık için cronbach alfa katsayısı ve madde analizi yöntemi kullanılmıştır. **Bulgular:** Araştırmaya, yaşı $37,17 \pm 0,69$ yıl olan ve hemşirelik hizmetlerinde profesyonel olarak $15,31 \pm 0,71$ yıldır görev yapmakta olan 132 kadın (%75) ve 44 (%25) erkek dahil edilmiştir. Anketin yapı geçerliliğini test etmek için yapılan KMO ölçümü değeri 0,936 ve Bartlett küresellik testi sonucu 5328,431 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Anketin iç tutarlılığını belirlemek için incelenen cronbach alfa katsayısının 0,970 olduğu görülmüştür. **Sonuç:** Elde edilen veriler doğrultusunda, Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin Türkçe versiyonu geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracıdır.

Anahtar Kelimeler: Ergonomi, Geçerlilik, Güvenirlilik, Ölçüm aracı.

Alınış / Received: 22.10.2020 Kabul / Accepted: 01.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: It was aimed to investigate the Turkish validity and reliability of the ErgoEnf-Questionnaire Survey of Ergonomic Risks Among Nursing Workers, developed by Coluci and Alexandre, which provides ergonomic risk assessment to nursing individuals. **Material-Method:** In order to test the comprehensibility of the questionnaire, the Turkish version was translated by the researchers, a pilot study was conducted on 29 nurses who provide nursing services in our city. Along with the Turkish version questionnaire, which was finalized as a result of the pilot study was applied to healthcare workers who have been providing professional nursing services in the research and practice hospital affiliated to our university by face-to-face interview technique. In order to test the suitability of the questionnaire for factor analysis, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measurement and Bartlett's test of sphericity were performed. Cronbach alpha coefficient and item analysis method were used for internal consistency in the reliability assessment of the questionnaire. **Results:** The study included 132 women (75%) and 44 (25%) men, whose ages were 37.17 ± 0.69 years and who worked in nursing services for 15.31 ± 0.71 years. KMO measurement value made to test the construct validity of the questionnaire was found to be 0.936 and the Bartlett sphericity test result was found to be 5328.431 ($p < 0.001$). The Cronbach alpha coefficient, which was examined to determine the internal consistency of the questionnaire, was found to be 0.970. **Conclusion:** The Turkish version of the Questionnaire Survey of Ergonomic Risks Among Nursing Workers is a valid and reliable measurement tool.

Keywords: Ergonomics, Validity, Reliability, Scale.



1. Giriş

Çalışan kişilerin sağlık ve refah düzeylerinin optimal seviyede tutulması, gelişmesi olası hastalık ve sakatlıkların önlenmesi amacıyla atılacak adımlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün "21. yüzyılda Herkese Sağlık" başlıklı yayınlanan öneri niteliğindeki hedefleri arasında bulunmaktadır (1). Bu önerilerin temelinde ise belki de tıbbın temel ilkesini oluşturan Hipokrat'ın "Önce Zarar Verme (Primum Non Nocere)" ilkesi yer almakta ve bu öneriler ile gerek çalışan gerekse de işveren açısından çalışma ortamında çeşitli ergonomik düzenlenmeler yapılmasının gerekliliği olduğu vurgulanmaktadır (1, 2). Ergonomi kelimesi, etimolojik açıdan Yunanca "ergon" yani "iş" ve "nomos" yani "kanun" kelimelerinden türemiş bir kelimedir (3). Ergonomi, insan faaliyetlerini tüm yönleriyle birlikte ve sistematik olarak inceleyen bir disiplin olmasının yanında, insanlarla etkileşim içerisinde olan her türlü nesnenin; kişilerin ihtiyaçları, bilgi düzeyleri, yetenekleri ve engelleri bakımından uygun hale getirilmesine yardımcı olmayı amaçlayan bir çalışma alanıdır (3). Bir başka tanıma göre ise ergonomi terimi, bireylerin işleri sırasında kullandıklarına açık her türlü nesnenin tasarımı, çalışma koşulları ve kişinin yaşam koşullarının en iyi düzeye getirilmesini hedefleyen uygulamalar bütünü olarak tanımlanmaktadır (2). Bu uygulamaların asıl amacı, yapılan işin ve çevrenin bireye uygun hale getirilmesidir (4). Ayrıca, ergonomi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte ve çalışma ortamındaki bireylerin hem sağlığı hem de güvenliği ile ilgili tüm çalışma koşullarının iyileştirilmesini sağlamayı öncelikli olarak amaçlamaktadır (5). Kişilerin yaptıkları meslekler ile ilgili çeşitli risk faktörleri, gelişmekte olan ülkelerde olduğu kadar gelişmiş ülkelerde de iş kazalarının ve iş ile ilişkilendirilebilen hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (6). Özellikle hastanede görev yapan sağlık çalışanları; görev yaptıkları ortamlarda, teknolojinin de doğrudan etkisi ile oldukça farklı çeşitte olan, sabit veya yer değiştirebilir tıbbi aletler başta olmak üzere birçok teknolojik cihaz ile etkileşim halindedirler (7). Bu etkileşim, bireylerin fiziksel ve ruhsal iyilik hallerini etkilemenin yanı sıra sağlık çalışanlarının mesleki performanslarının belirleyicisi olarak da kabul edilmektedir (7, 8). Bununla birlikte, bahsedilen bu etkileşimin fiziksel, bilişsel ve organizasyonel olmak üzere 3 alt grubu bulunmaktadır. Sağlık çalışanlarının işyerlerindeki ortamlarda karşılaştıkları bu etkileşimin fiziksel alt grubu; ortamın aydınlık seviyesi, sıcaklığı, gürültü düzeyi, ortamdaki radyasyon düzeyi, hastaya kolay erişim ve optimal tıbbi cihazların kullanımında yetersizlik oluşturmaktayken, bilişsel alt grubu; bedensel ve sözlü iletişim, iş yükü ve mesleki stres, karar verme yetkinliği ve teknolojik tıbbi cihazların kullanımı oluşturmaktadır (7, 8). Diğer bir alt grup olan organizasyonel alt gruptaki unsurlar ise; ilgili işe uygun kalifiye bireyin istihdam edilmesi, işveren ve çalışanların düzenli aralıklarla hizmet içi eğitimlerinin düzenlenmesi, çalışanların gözetimi ve periyodik denetlenmesi, çalışma ve istirahat sürelerinin düzenlenmesi ve kişisel koruyucu ekipmanların kullanımının sağlanması olarak sayılabilir (8). Hemşirelik ve sağlık bakım hizmeti veren kişiler, araç-gereç ve çevrenin yanı sıra sağlık hizmeti almakta olan hastalarla da etkileşim içerisinde olduklarından dolayı bu kişilerin çalışma koşulları ve yapılacak ergonomik düzenlemeler kompleks bir hal alabilmektedir (2). Sağlık bakım hizmetinin verildiği sağlık kuruluşlarında ergonomik düzenlemeler uygulanırken, öncelikle hemşirelik hizmeti veren sağlık çalışanlarının olmak üzere farklı rahatsızlıklar nedeniyle sağlık bakım hizmeti alan bireylerin de gereksinimlerine uygun olacak şekilde uygulamalar yapılması önerilmektedir (9, 10). Amerikan Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü, hastaneler başta olmak üzere çeşitli sağlık kuruluşlarında 6 farklı tipte ergonomik açıdan risk oluşturabilecek etmenleri belirlemiştir (11). Bu etmenler; çalışma sırasında yanlış postürde olma, dinlenme sırasında yanlış postürde olma, uzun süre ayakta kalma, düşün hastaların kaldırılması, yüksek ağırlıktaki nesnelerin kaldırılması ve hastaların bir yerden başka bir yere transferleri sırasında oluşabilecek sorunlar şeklinde tariflenmiştir (11). Bununla birlikte, başta hemşirelik hizmeti veren bireyler olmak üzere çeşitli meslek alanlarında görev yapan sağlık çalışanlarının, meslekleri ile ilgili rahatsızlıklarının incelendiği çalışmalarda, en sık karşılaşılan sorunların kas-iskelet sisteminde görüldüğü ve kas-iskelet sistemi içerisinde de en sık semptomların omurga bölgesindeki akut ve kronik ağrıların olduğuna dikkat çekilmiştir (12-15). Bununla birlikte; diz eklemi, omuz eklemi, postür bozuklukları ve ayak-ayak bileği sorunları gibi diğer kas-iskelet sisteminde yer alan lokalizasyonlarda da meslek ilişkili rahatsızlıklarla karşılaşmaktadır (15). Ülkemizde, sağlık çalışanlarının ergonomik risklerine özgü değerlendirme yöntemleri sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, hemşirelik hizmetleri alanında çalışan bireylerin ergonomik risk değerlendirmesinin yapılabilmesi için Coluci ve Alexandre (6) tarafından geliştirilen Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin Türkçe geçerliliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır.

2. Materyal-Metot

Araştırmaya başlamadan önce (31/01/2020 tarihinde), Marina Z. Orpinelli Coluci ile e-posta yolu ile iletişime geçilmiş ve araştırmacılardan orijinal anketin Türkçe dil adaptasyonunun sağlanabilmesi için izin alınmıştır. Yerel etik kurulun 27/02/2020 tarihli ve 58 numaralı kararı ile çalışma onaylanmıştır.

Çalışmanın Metodolojik Detayları

Anket, gerekli izinlerin alınmasından sonra, iyi seviyede İngilizce bilen ve birbirlerinden bağımsız beş araştırmacı tarafından Türkçeye çevrilmiştir. Oluşturulan beş çeviri; kavramsal hataları ve tutarsızlıkları düzeltilerek (SE, CÇ) tek bir anket halinde sunulmak için birleştirilmiştir. Türkçeye çevirisi sağlanan bu anket, ana dili İngilizce olup iyi seviyede Türkçe de bilen ve anketin orijinal halini önceden görmeyen bir kişi tarafından tekrar İngilizceye çevrilmiştir. Tüm çeviriler, iki araştırmacı (SE, CÇ) tarafından orijinali ile karşılaştırılıp anketin Türkçe versiyonu elde edilmiştir. Türkçe versiyonu elde edilen anketin anlaşılabilirliğini test etmek için ilimizde aktif olarak hemşirelik hizmeti veren 29 hemşire üzerinde pilot uygulama yapılmıştır. Pilot uygulama sırasında her soru için '1- Tamamen Anlaşıyor'dan '5- Hiç Anlaşılmıyor' seçeneklerine uzanan 'Anlaşılabilirlik Değerlendirme Formu'nun katılımcılar tarafından doldurulması istenmiştir. Katılımcılara, her soru için 'İlgili ifadenin daha anlaşılır olması için öneriniz varsa ifadenin altında bırakılan boşluğa önerinizi yazınız' şeklinde açık uçlu bir seçenek bırakılıp katılımcıların geri dönütleri alınmıştır. En son olarak, geri dönütler dikkate alınarak hemşireler tarafından tam anlaşılabilen maddeler üzerinde düzenlemeler yapıp anketin son hali belirlenmiştir. Bu maddeler anketin Türkçe versiyonu olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın Evreni

Üniversitemize bağlı araştırma ve uygulama hastanesinde en az 6 aydır profesyonel olarak hemşirelik hizmeti veren sağlık çalışanları çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Hemşirelik hizmeti verenler dışındaki diğer sağlık çalışanları ve 6 aydan daha kısa süredir profesyonel olarak hemşirelik hizmeti verenler araştırmadan dışlanmıştır. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarında, kullanılan madde sayısının 5 katı miktarında katılımcıya ulaşılması önerilmektedir (16). Çalışmada; Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nde yer alan madde sayısının 5 katı olan en az 160 katılımcıya ulaşılmasına karar verilmiştir.

Çalışmada Kullanılacak Veri Toplama Araçları ve Yöntemleri

Çalışma sırasında; araştırmacılarca oluşturulmuş demografik bilgi formu ve bu çalışma ile Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan 'Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi' kullanılmıştır. Araştırma hakkında katılımcılara bilgi verilip onamları alındıktan sonra bireylere yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak veri toplama araçları uygulanmıştır.

Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi

Coluci ve Alexandre tarafından 2014 yılında geliştirilen bu anket 4 bölümden (biyomekanik faktörler (9 madde), çevresel faktörler/iş yeri (7 madde), organizasyonel faktörler (8 madde), psikososyal faktörler (8 madde)) ve toplam 32 maddeden oluşmaktadır (6). Puanlama, her bir bölüm için ayrı ayrı yapılmaktadır ve puanın yükselmesi ergonomik riskin arttığını ifade etmektedir (6).

3. İstatistiksel Analizler

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, SPSS v23 paket programında tanımlayıcı istatistiksel analizler kullanılarak belirlenmiştir. Anketin kapsam geçerliliğini değerlendirmek için Microsoft Office 2013 Excel programında madde kapsam geçerlik indeksi (I-CVI), ölçek kapsam geçerlik indeksi (S-CVI) ve S-CVI/Ave değeri hesaplanmıştır. I-CVI değeri 0,78 ve S-CVI değeri 0,80 üzerinde dikkate alınmıştır (17). Anketin faktör analizine uygunluğunu test etmek için SPSS v23 paket programında Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ölçümü ve Bartlett küresellik testi yapılmıştır. Bu testlerin sonucuna göre açıklayıcı faktör analizi yapılması uygun bulunmuştur. Anketin güvenilirlik değerlendirmesinde iç tutarlılık için cronbach alfa katsayısı ve madde analizi yöntemi kullanılmıştır.

4. Bulgular

Araştırmaya, yaş 37,17±0,69 yıl olan ve hemşirelik hizmetlerinde 15,31±0,71 yıldır görev alan 132 kadın (%75) ve 44 (%25) erkek dahil edilmiştir. Katılımcıların %60,2 (n=106)'si hemşirelik, %15,3 (n=27)'ü tıbbi görüntüleme teknisyenliği, %8 (n=14)'i ebellek ve %16,5 (n=29) diğer hemşirelik hizmetlerinde (hemşire/ebe yardımcısı, sağlık teknisyeni, acil tıp teknisyeni/paramedik, anestezi teknisyeni) görevlidir.

Anketin Geçerliliği ve Güvenirliliği

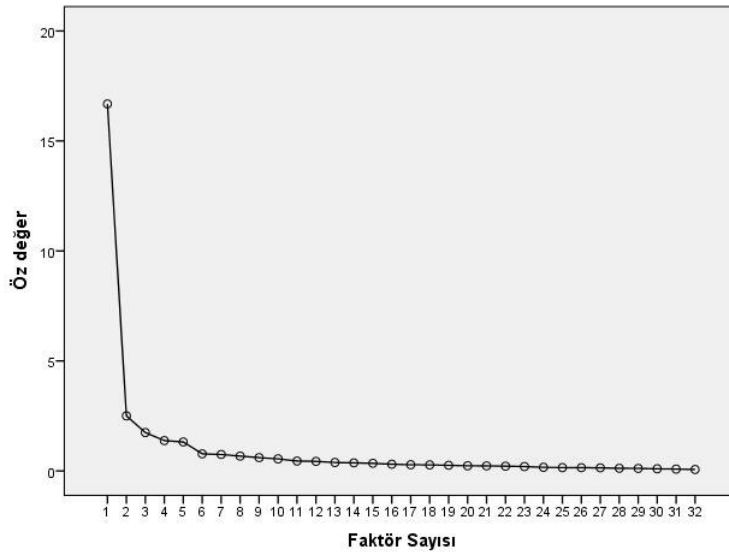
Kapsam Geçerliliği

Pilot çalışmada 'Anlaşılabilirlik Değerlendirme Formu' ile görüşleri alınan 29 hemşirenin verdiği cevaplara göre yapılan kapsam geçerliliği analizlerinde; madde kapsam geçerlik indeksi (I-CVI) değeri en düşük 0,83 iken en yüksek 0,98 olarak hesaplanmıştır. Ölçek kapsam geçerlik indeksi (S-CVI) değeri 0,86-1,00 aralığında bulunmuştur. S-CVI/Ave değeri 0,93 olarak hesaplanmıştır. Türkçeye dil uyarlaması yapılan anket kapsam geçerliliğini sağlamıştır.

Yapı Geçerliliği ve Güvenirliliği

Anketin yapı geçerliliğini test etmek için yapılan KMO ölçümü değeri 0,936 ve Bartlett küresellik testi sonucu 5328,431 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Böylece, Türkçeye uyarlaması yapılan anketin veri setinin faktör analizi yapılmaya çok iyi düzeyde uygun olduğu tespit edilmiştir. Her bir maddenin faktör analizine uygunluğunun değerlendirildiği anti-image korelasyon değerinin 0,901 ile 0,971 aralığında olduğu ve herhangi bir maddenin analizden çıkartılmasına gerek olmadığına karar verilmiştir. Anketin faktör yüklerinin 0,417-0,784 arasında olduğu ve ankette yer alan önermelerin yüksek düzeyde faktör yüküne sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Bu sonuçlara göre anketin yapı geçerliliğini sağladığı bulunmuştur.

Orijinal ankette yer alan 4 faktör baz alınarak faktör analizi uygulandığında maddelerin 4 faktör altında toplandığı fakat, 3. Faktör'deki (Bölüm 3. Organizasyonel faktörler) 21-24 numaralı maddelerin 4. Faktör'e (Bölüm 4. Psikososyal faktörler), 4. Faktör'deki 28-32 numaralı maddelerin 3. Faktör'e geçiş gösterdiği görülmüştür. Bunun üzerine, Türkçeye uyarlaması yapılan ankette 3. ve 4. Faktör tek bir başlık altında toplanarak (Bölüm 3-TR. Organizasyonel ve psikososyal faktörler) 32 madde öz değeri 1,0'dan büyük olan üç faktörlü yapı altında toplanmıştır. Öz değer eğim grafiğinde 3 faktörlü yapı gözlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Faktör Sayısı-Öz Değer Eğim Grafiği

Üç faktörlü yapının açıkladığı toplam varyans oranının %65,406 olduğu saptanmıştır. Birinci faktörün öz değeri 16,683 ve açıkladığı toplam varyans %52,134; ikinci faktörün öz değeri 2,503 ve açıkladığı toplam varyans %7,822, üçüncü faktörün öz değeri 1,744 ve açıkladığı toplam varyans %5,450'dir. Öz değer 1,0'dan büyük olması ve öz değer-eğim grafiğinin görünümü dikkate alındığında Türkçeye uyarlanacak anket için uygun faktör sayısının 3 olduğuna karar verilmiştir. Böylece faktörlerin; Faktör 1: Biyomekanik faktör (1-9 numaralı maddeler), Faktör 2: Çevresel faktörler/iş yeri (10-16 numaralı maddeler) ve Faktör 3: Organizasyonel ve psikososyal faktörler (17-32 numaralı maddeler) şeklinde adlandırılması uygun görülmüştür (Ek 1). Açıklayıcı faktör analizi için temel bileşenler yöntemi ve 'varimax' döndürme yöntemi tercih edilmiştir. Açıklayıcı faktör analizi sonunda maddeler sıralanmış, yük dağılımları, öz değerleri, açıklanan varyans değerleri hesaplanmıştır (Tablo 1). Anketten silinmesi halinde cronbach alfa katsayısını %5'ten daha fazla arttıran madde olmadığı için anketten herhangi bir maddenin silinmesine gerek olmamıştır. Anket maddelerinin ayırt ediciliğini belirlemek için alt-üst %27'lik gruplarda madde ortalamaları karşılaştırıldığında her bir madde için gruplar arasındaki fark anlamlı bulunduğu ve her bir

maddenin t değerinin pozitif işaretli olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Tablo 1). Anketin madde-toplam korelasyonunun 0,491 ile 0,795 arasında pozitif değerler aldığı gözlenmiştir. Anketin iç tutarlılığını belirlemek için incelenen cronbach alfa katsayısının 0,970 olduğu görülmüştür. Faktör 1'in (Biyomekanik faktör: 1-9 numaralı maddeler) cronbach alfa katsayısı 0,922, Faktör 2'nin (Çevresel faktörler/iş yeri: 10-16 numaralı maddeler) cronbach alfa katsayısı 0,926 ve Faktör 3'ün (Organizasyonel ve psikososyal faktörler: 17-32 numaralı maddeler) cronbach alfa katsayısı 0,955 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin madde ve güvenilirlik analizi sonuçları

Madde numarası	Ortalama	Standart sapma	Madde-toplam korelasyonu	Madde ayırt edicilik gücü indeksi	Cronbach's alfa	Döndürülmüş faktör yükü
1	6,31	2,82	0,570	8,995	0,922	0,784
2	5,85	2,83	0,671	11,591		0,765
3	4,67	2,98	0,576	9,332		0,417
4	5,53	2,92	0,679	12,914		0,705
5	5,49	2,85	0,675	10,714		0,654
6	5,75	3,06	0,681	12,119		0,591
7	6,57	2,71	0,620	9,289		0,760
8	6,23	2,76	0,682	11,479		0,707
9	5,14	2,90	0,755	14,509		0,429
10	5,43	3,09	0,688	11,382	0,926	0,583
11	5,08	3,00	0,692	14,035		0,628
12	4,57	3,11	0,633	10,753		0,768
13	5,14	3,23	0,701	13,991		0,657
14	4,73	3,20	0,705	14,456		0,707
15	4,52	3,22	0,731	17,589		0,746
16	4,41	3,13	0,678	13,918		0,670
17	5,76	3,19	0,771	18,085	0,955	0,534
18	5,65	3,34	0,754	18,800		0,547
19	5,63	3,56	0,736	20,424		0,562
20	5,13	3,41	0,737	17,358		0,648
21	5,72	3,18	0,758	18,056		0,613
22	5,74	3,28	0,795	20,735		0,635
23	6,22	3,32	0,779	20,429		0,597
24	5,52	3,06	0,726	17,002		0,514
25	6,25	3,13	0,767	17,991		0,421
26	6,01	3,12	0,794	19,918		0,511
27	6,19	3,03	0,707	12,149		0,492
28	5,24	3,15	0,726	16,255		0,691
29	5,06	3,21	0,662	12,757		0,732
30	4,77	3,19	0,687	13,379		0,736
31	5,52	3,39	0,691	14,509		0,699
32	4,06	3,27	0,491	7,983		0,652

Anketin güvenilirliği ve madde puanlarının toplanabilirliği değerlendirildiğinde maddelerin birbirlerinden önemli düzeyde farklı olduğu (ANOVA, Tukey's test for nonadditive, $p < 0,001$) saptanmıştır. Nonadditivity olasılığı p değeri 0,347 ve Hotelling's t^2 testinde bulunan p değeri $< 0,001$ bulunmuştur. Böylece, anketteki maddelerin farklı alt boyutları değerlendirdiği ve anketin maddelerin toplanabilir olduğu görülmüştür.

5.Tartışma

Hemşirelik hizmeti veren sağlık çalışanlarının, verimli ve kaliteli bir sağlık bakımı verebilmeleri, çalışma ortamı ve düzenin ergonomik açıdan uygunluğuyla direkt olarak ilişkilidir (2). Meslek ilişkili yaralanmaların gelişmesinde fiziksel aşırı yüklenmelerin yanı sıra, çalışma ortamında yer alan çevresel faktörlerin de etkisi oldukça belirgindir (18). İşin yapıldığı ortamda uygun ve gerekli ergonomik düzenlemeler yapıldığı takdirde, kişilerin başta postür olmak üzere çeşitli fiziksel parametreleri ve psikolojik düzeyleri optimal düzeye getirilerek yaralanma riski en aza indirilebilir. Aynı zamanda, mesailer sırasında belirli ve düzenli aralıklarla verilen molalar sayesinde sağlık hizmeti veren çalışanların işe uyumu artırılır ve yorgunluk düzeyleri minimize edilerek sağlık çalışanlarının yaralanma riskinin azaltılmasına katkı sağlanmış olunur (2, 6). İşe bağlı gelişen kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, fiziksel etkenlere bağlı gelişen meslek hastalıkları arasında ele alınmakta ve ülkemizde yasalar ile meslek hastalığı olarak kabul edilmektedir. Ancak, çalışanlar başta olmak üzere işverenler, iş sağlığı ve güvenliği uzmanları gibi çeşitli profesyoneller tarafından ne yazık ki yeterince önem verilen bir konumda bulunmamaktadır (19).

Literatür incelendiğinde, hemşirelik hizmeti vermekte olan sağlık çalışanların karşılaştıkları kas-iskelet sistemi sorunları ile çalışma ortamlarındaki ergonomik risk faktörlerini ilişkilendiren çalışmaların sayısının yetersiz olduğu ve hemşireler başta olmak üzere sağlık çalışanlarının ergonomik risklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan Türkçe, geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracının olmadığı tespit edilmiştir. Coluci ve Alexandre tarafından geliştirilen Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin orijinal hali, hemşirelik hizmeti veren kişilerin ergonomik risklerini değerlendirmek amacıyla yeterli psikometrik ve istatistiksel değerlere sahiptir (6). Tarafımızca Türkçe formu geliştirilen Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi'nin de yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu gösterilmiştir.

Orijinal anketin geliştirilmesi sırasında her bir bölümünün iç tutarlılık değerleri cronbach alfa katsayıları ile 1. Bölüm (Biomechanical factors) için 0,90, 2. Bölüm (Environmental factors/workplace) için 0,90, 3. Bölüm (Organizational factors) için 0,89 ve son olarak 4. Bölüm (Psychosocial factors) için ise 0,91 olarak tespit edilmiştir (6). Bununla birlikte maddelere, orijinal halinde yer alan 4 bölüm şeklinde faktör analizi işlemi uygulanıp maddeler 4 faktör altında değerlendirildiğinde Bölüm 3 (Organizasyonel faktörler)'deki 21-24 numaralı maddelerin Bölüm 4 (Psikososyal faktörler)'e geçiş yaptığı, Bölüm 4'deki 28-32 numaralı maddelerin ise Bölüm 3'e geçiş gösterdiği fark edilmiştir. Böylece, tarafımızca Türkçe'ye uyarlaması yapılan anketin 3. ve 4. Bölümleri tek bir başlık altında toplanarak (Bölüm 3-TR. Organizasyonel ve psikososyal faktörler) ankete son hali verilmiştir. Bu durumun nedenleri olarak; orijinal anketin uygulandığı toplumdaki kültürel farklılıklar, hemşirelik hizmeti kapsamında yapılan mesleklerin farklı çalışma koşulları ve çalışmaların yapıldığı yer ile zamandaki farklılıklar sayılabilir. Tarafımızca son hali verilen anketin iç tutarlılığını belirlemek için incelenen genel cronbach alfa katsayısının 0,970 olduğu görülmüştür. Bölüm 1'in (Biyomekanik faktör: 1-9 numaralı maddeler) cronbach alfa katsayısı 0,922, Bölüm 2'nin (Çevresel faktörler/iş yeri: 10-16 numaralı maddeler) cronbach alfa katsayısı 0,926 ve yeni geliştirilen Bölüm 3'ün (Organizasyonel ve psikososyal faktörler: 17-32 numaralı maddeler) cronbach alfa katsayısı 0,955 olarak hesaplanmıştır. Böylece tarafımızca Türkçe versiyonu hazırlanmış olan anketin iç tutarlılığı da sağlanmıştır.

6.Sonuç

Bu çalışmayla, hemşirelik hizmeti veren kişilerin, meslekleri ile ilgili özellikle kas-iskelet sistemi semptomlarına yol açabilecek ergonomik risk faktörlerini değerlendiren orijinal anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik açısından istatistiksel analizi yapılmıştır. Orijinal anketten farklı olarak, 3. ve 4. faktörler birleştirilerek toplamda 3 faktörlü olarak düzenlenen Türkçe anket, hemşirelik hizmeti veren kişilerde özellikle kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları için predispozisyon yaratabilecek ergonomik risk faktörlerinin belirlenmesi için kullanılabilen, pratik ve kolay uygulanır bir ölçüm aracı olarak literatüre kazandırılmıştır.

Ayrıca bu anket, verilecek ergonomi eğitimleri veya egzersiz önerileri sonrasında periyodik olarak tekrarlanması halinde verilen eğitimlerin ve önerilen egzersiz çeşitlerinin etkilerini görmek amacıyla ileri çalışmaların yapılması sırasında da kullanılabilir.

Teşekkür

Uzm. Fzt. Tahir Keskin'e, Dr. Furkan Hasan Küçük'e veri toplama aşamasındaki destekleri ve araştırmamızın yapılması sırasında değerli vakitlerini ayırarak araştırmamıza katılan tüm sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- [1] World Health Organization. Health21: the health for all policy framework for the WHO European Region. World Health Organization. Regional Office for Europe, 1999.
- [2] Güler T, Yıldız T, Önler E, Yıldız B, Gülcivan G. Hastane ergonomik koşullarının hemşirelerin mesleki kas iskelet sistemi rahatsızlıkları üzerine etkisi. *International Anatolia Academic Online Journal Sciences Journal*. 2015;3(1):1-7.
- [3] International Ergonomics Association. Definition and domains of ergonomics. *International Ergonomics Association*; 2016 [cited 2020 October 16]. Available from: <http://www.iea.cc/whats/index.html>
- [4] Güler Ç, Vaizoglu S, Tekbaş Ö, Surlu B. *Ergonomiye giriş (ders notları)*. Ankara: Ankara Tabip Odası; 2001.
- [5] Özok AF. Ergonomi ve verimlilik. *İşveren Dergisi, TİSK*, Mart-Nisan, İstanbul. 2010.
- [6] Coluci MZO, Alexandre NMC. Psychometric properties evaluation of a new ergonomics-related job factors questionnaire developed for nursing workers. *Appl Ergon*. 2014;45(6):1588-96.
- [7] Babayiğit MA, Kurt M. Hastane ergonomisi. *İstanbul Med J*. 2013;(14):153-9.
- [8] Barut Ç, Kiran S, Oğur R, Güler Ç. Sağlık boyutuyla ergonomi hekim ve mühendisler için. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004. p. 35-106.
- [9] Atasoy A, Keskin F, Başkesen N, Tekingündüz S. Laboratuvar çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunları ve ergonomik risklerinin değerlendirilmesi. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*. 2010;2(2):90-113.
- [10] Joseph A, Rashid M. The architecture of safety: hospital design. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(6):714-9.
- [11] Steege AL, Boiano JM, Sweeney MH. NIOSH health and safety practices survey of healthcare workers: training and awareness of employer safety procedures. *Am J Ind Med*. 2014;57(6):640-52.
- [12] Alexopoulos EC, Stathi I-C, Charizani F. Prevalence of musculoskeletal disorders in dentists. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5(1):16.
- [13] Cole DC, Ibrahim S, Shannon H, Scott F, Eyles J. Work correlates of back problems and activity restriction due to musculoskeletal disorders in the Canadian national population health survey (NPHS) 1994–5 data. *Occup Environ Med*. 2001;58(11):728-34.
- [14] Freitag S, Ellegast R, Dulon M, Nienhaus A. Quantitative measurement of stressful trunk postures in nursing professions. *Ann Occup Hyg*. 2007;51(4):385-95.
- [15] Lorusso A, Bruno S, L'abbate N. A review of low back pain and musculoskeletal disorders among Italian nursing personnel. *Ind Health*. 2007;45(5):637-44.
- [16] Bryman A, Cramer D. *Quantitative data analysis with SPSS release 10 for Windows: A guide for social scientists*: New York: Routledge; 2002.
- [17] Polit DF, Beck CT. The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations. *Res Nurs Health*. 2006;29(5):489-97.
- [18] Büker N, Aslan E, Altuğ F, Cavlak U. Hekimlerde kas iskelet sistemi problemlerinin
- [19] analizi. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2006;10:163-70.
- [20] Özcan E, Kesiktaş N. Mesleki kas iskelet hastalıklarından korunma ve ergonomi. *İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*. 2007;34(7):6-9.

" Hemşirelik Hizmeti Verenlerin Ergonomik Risklerini Değerlendirme Anketi "

Açıklama: Bu liste, mevcut iş yeri faaliyetlerinize bağlı (varsa) ağrınızın ve yaralanmanızın gelişimine neden olabilecek durumları açıklamaktadır. Lütfen, ankette yer alan her bir öğenin, iş ile ilişkili ağrınıza ve/veya yaralanmalarınıza ne ölçüde etkisi olduğunu 0 ile 10 (burada 0=hiç etkisi yok, 10=çok fazla etkisi var) arasında puanlayarak belirtiniz.

Önemli: Anketin sonuna geldiğimizde, anketteki tüm soruları cevapladığımızdan emin olunuz.

Hatırlatma: 0= Hiç Etkisi Yok 10= Çok Fazla Etkisi Var

Bölüm 1. Biyomekanik faktörler		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Uzun süre aynı pozisyonda çalışma (ayakta durma, öne ve/veya yana doğru eğilme, oturma, çömelme)										
2	Sırtı (öne/arkaya doğru) eğme veya (yana doğru) kıvrırma										
3	Kollarla omuz seviyesi üzerinde çalışma										
4	Vücudunuz, hastadan uzakta çalışma; hastaya veya nesneye ulaşmak için kollarınızla çekmek ya da uzanmak zorunda kalma										
5	Malzemeleri veya ekipmanları taşıma, kaldırma veya hareket ettirme										
6	Düşkün ve/veya ağır hastaları taşıma veya hareket ettirme										
7	Görevleri, çok hızlı ve kısa sürede yapma										
8	Fiziksel kapasitenizin üst sınırlarına yakın düzeyde çalışma										
9	Anatomik olmayan (değişik/farklı) şekilli, ağır vb. nesnelere kullanma										
Bölüm 2. Çevresel faktörler / iş yeri		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	Aşırı soğuk/sıcak bir iş yerinde çalışma										
11	Gürültülü bir iş yerinde çalışma										
12	Yetersiz veya aşırı aydınlatılmış bir iş yerinde çalışma										
13	Yeterli genişlikte ve ferahlıkta olmayan kısıtlı (dar) bir alanda çalışma										
14	Yetersiz mobilya ve ekipmanlar (yükseklik ayarı olmayan sedyeler, çıkartılabilir kolları olmayan tekerlekli sandalyeler, ağır koltuklar vb.)										
15	Düzenli bakımı yapılmayan ekipmanlar (tekerlekli sandalyeler, sedyeler)										
16	Hastaları hareket ettirme veya bir yerden başka bir yere taşıma için gerekli ekipmanların eksikliği										
Bölüm 3. Organizasyonel ve Psikososyal faktörler		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17	İş günü (mesai) süresi										
18	Fazla mesai										
19	Düzensiz vardiyalar (gece vardiyaları, vardiya değişiklikleri, hafta sonları)										
20	Çalışanlar arasında eşit olmayan görev dağılımları										
21	Aynı görevi tekrar tekrar yapma										
22	Mesai süresince molaların yetersizliği veya mola olmayışı										
23	İş yerinde yetersiz sayıda elemanın çalışması										
24	Kas-iskelet sistemi sorunlarının gelişmesini kendi kendine önlemeye yönelik özel eğitimin eksikliği										
25	Hafif bir ağrınız veya yaralanmanız olduğunda bile çalışmaya devam etme										
26	Kişisel kapasitenin üzerinde aşırı yüklenme										
27	Zaman baskısı altında çalışma										
28	Amir baskısı altında çalışma										
29	Amir ve/veya iş arkadaşları ile anlaşmazlıklar										
30	Özerkliğin yokluğu (düşük iş kontrolü, düşük karar verme gücü)										
31	İşten memnuniyetsizlik										
32	Mesleki tecrübenin azlığı										

Puanlamanın hesaplanması: Puanlama, her bir bölüm için ayrı ayrı hesaplanmaktadır.

Puanı hesaplanacak bölümdeki öğelere verilen puanların tümü toplanmalı ve o bölümden alınabilecek en yüksek puanın toplamına bölünmelidir. Puanın, 0-100 arası bir puana dönüştürülebilmesi için elde edilen değer 100 ile çarpılmalıdır.

Örneğin, 9 öğenin yer aldığı Bölüm 1'den alınan bölüm puanını hesaplarken, her bir öğeye verilen puanları toplayınız ve topladığınız bu sayıyı 90'a bölünüz. Sonra, elde ettiğiniz değeri 100 ile çarpınız.

BÖLÜM PUANI= (Bölümdeki öğelere verilen puanların toplamı / Bölümde alınabilecek en yüksek puanın toplamı) x 100

Hesperis matronalis subsp. matronalis'in Alzheimer ve Mikrobiyal Rahatsızlıklar için Terapötik Potansiyeli

The Therapeutic Potency of *Hesperis matronalis* subsp. *matronalis* for Alzheimer's and Microbial Diseases

Sıla Ozlem SENER^{1*}, Merve BADEM², Seyda KANBOLAT², Nuriye KORKMAZ²,
Ufuk OZGEN¹, Rezzan ALIYAZICIOGLU², Sengul Alpay KARAOGLU³, Salih TERZIOGLU⁴

¹ Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Karadeniz Technical University, 61080 Trabzon, Turkey

² Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Karadeniz Technical University, 61080 Trabzon, Turkey

³ Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Recep Tayyip Erdogan University, 53100, Rize, Turkey

⁴ Department of Forestry Botanic, Faculty of Forestry, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

Ö Z E T

Bu çalışmanın amacı *Hesperis matronalis* subsp. *matronalis*'in topraküstü kısımlarının metanol ekstresinin, Alzheimer hastalığı ve mikrobiyal rahatsızlıklar için tedavi edici potansiyelinin belirlenebilmesi için, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkinesteraz (BuChE) inhibitör etkilerinin ve antimikrobiyal etkisinin ortaya çıkarılmasıdır. Alzheimer hastalığı, nörodejeneratif hasarla doğrudan ilişkili hafıza bozukluğuna yol açması nedeniyle ciddi bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Mikroorganizmalar insan sağlığı üzerine olumsuz etkilere yol açabilen, birçok rahatsızlıkla doğrudan ilişkilidir. *Hesperis* cinsi Türkiye'de 28 tür ile temsil edilmektedir. *Hesperis* cinsine ait türler arasından, çalışma için *H. matronalis* subsp. *matronalis* türü bu çalışma kapsamında seçilmiştir. *H. matronalis* subsp. *matronalis*'in AChE ve BuChE inhibitör aktivitesi kolorimetrik Ellman'ın yöntemiyle belirlenirken, antimikrobiyal aktivitesi ise agar difüzyon metodu kullanılarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında, *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Klebsiella pneumonia* subsp. *pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* mikroorganizmaları üzerinde *H. matronalis* subsp. *matronalis*'in antimikrobiyal aktivitesinin olduğu gözlenmiştir. Çalışma kapsamında *H. matronalis* subsp. *matronalis*'in AChE ve BuChE inhibitör aktivitesi için IC₅₀ değerleri ise, sırasıyla 316.23 ± 2.15 ve 74.13 ± 0.85 µg mL⁻¹ olarak bulunmuştur. *H. matronalis* subsp. *matronalis* AChE ve BuChE'nin inhibitör etkileri ve potansiyel antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle, *H. matronalis*, subsp. *matronalis* Alzheimer'ın yanısıra birçok mikrobiyal hastalığın tedavisinde alternatif bir doğal ilaç kaynağı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal Aktivite, Kolinesteraz İnhibisyonu, *Hesperis matronalis*.

Alınış / Received: 28.10.2020 Kabul / Accepted: 15.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

The goal of the present study, to investigate for the methanolic extract from the aerial parts of *Hesperis matronalis* subsp. *matronalis* in terms of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase inhibitory and antimicrobial effects to detect therapeutic potential of Alzheimer's and microbial diseases. Alzheimer's disease is a serious health problem because of its memory defect effect related with neurodegenerative damage. Microorganisms are associated with many ailments that cause negative effects on human health. *Hesperis* genus is represented by 28 genus in Turkey. *H. matronalis* subsp. *matronalis* was selected for the study among from the genus. The inhibitory activities of AChE and BuChE of *H. matronalis* subsp. *matronalis* were determined by colorimetric Ellman's method and the antimicrobial activity was executed using agar diffusion method. As a result of the study, the antimicrobial activity of *H. matronalis* subsp. *matronalis* was observed on *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Klebsiella pneumonia* subsp. *pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. The IC₅₀ values for inhibitory activities of AChE and BuChE of *H. matronalis* subsp. *matronalis* have been found as 316.23 ± 2.15 and 74.13 ± 0.85 µg mL⁻¹, respectively. Because of significant inhibitory effects on AChE and BuChE and potential antimicrobial activity, *H. matronalis* subsp. *matronalis* can be a candidate alternative natural drug source in the treatment of Alzheimer's and many microbial diseases.

Keywords: Antimicrobial Activity, Cholinesterase Inhibition, *Hesperis Matronalis*



1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is known as a prevalent neurodegenerative illness related with memory defect. Reduction of acetylcholine levels in nerve cells is one of the biochemical change in the disorder (1). AChE and BuChE are enzymes in charge of hydrolysis of acetylcholine in synapse. Cholinesterase inhibitors possess a therapeutic value in AD (2). Nowadays, tacrine, rivastigmine and galantamine are used as cholinesterase inhibitors to treat of AD. On the other hand, adverse impacts like gastrointestinal and hepatotoxicity problems of the agents limit usage of the agents in AD treatment (3, 4). So, natural products have become important to obtain safe and effective cholinesterase inhibitors.

Microbial diseases are another health area that increases the importance of using natural compounds because of the resistance of synthetic drugs (5). *Escherichia coli* is a gram negative type of bacterium that causes digestive system diseases, urogenital system diseases, meningitis, pneumonia and other various diseases in humans. *Yersinia pseudotuberculosis* is a pathogen from the class of *Yersinia* that causes symptoms such as swelling of lymph nodes, septicemia, typhoidal clinical effects in humans. *Pseudomonas aeruginosa* is a gram negative type of bacterial pathogen capable of produce lots of acute and chronic infections. *Staphylococcus aureus* is a gram-positive pathogen induces infection in many tissues such as skin, bone and soft tissue (6-7). *Enterococcus faecalis* is a gram-positive bacterium brings about important diseases such as surgical wound infection and urinary tract infection. *Bacillus cereus* is a spore, gram positive and symptoms like diarrhea, abdominal pain like cramp are observed infected people with the bacterium (8). *Mycobacterium smegmatis* is a gram (+) bacterium, induces symptoms associated with immunosuppression (9). *Candida albicans* is a yeast type fungus, causes candidiasis infection by creating oral and vaginal infections in humans (10). *Saccharomyces cerevisiae* is a fungemia causes lots of invasive infection (11).

Hesperis genus belongs to Brassicaceae family is represented by 56 species in the world. It has been recorded that *Hesperis* have been 28 species (33 taxa) in Turkey and the endemism is nearly 82 % (12). It has known that *Hesperis* species have been invasive characteristics, so agricultural fields can be destroyed (13). However, some *Hesperis* species have been used perfumery industry and as diaphoretic and diuretic in medicine (14).

There have been a lot of studies about the botanic characteristic of *Hesperis* species in Turkey (13-20). However, sufficient studies for the biological activities of the species have not been found.

Hesperis matronalis L. have being grown in northern and western Europe (15). Also, *H. matronalis* has been cultivated for its essential oil, and spread in Black Sea region in Turkey. The objective of the current research is to investigate antimicrobial and anticholinesterase effects of *H. matronalis* subsp. *matronalis* growing in Turkey.

2. Materials and Methods

Chemicals and Instrumentation

Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, DTNB (5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)) and galantamine were used in cholinesterase inhibition studies were procured from Sigma-Aldrich (USA). Methanol was obtained from Merck (Germany). Ampicillin and Fluconazole drugs were used in antimicrobial activity purchased from Mustafa Nevzat and Pfizer, respectively.

Plant Material and Preparation of Extract

H. matronalis subsp. *matronalis* specimens were collected from Kars/Ardahan/Göle, Turkey. All specimens were deposited in the Karadeniz Technical University herbarium (herbarium number: KATO: 16791). 30 g of dried plant mixed with 300 mL methanol. This mixture was subjected to overnight at room temperature. Thereafter, this mixture was filtered and this process was repeated 3 times. Filtrate was evaporated using by rotary evaporator (Heidolph, Germany). This extract acquired was used for anticholinesterase and antimicrobial activity studies.

Antimicrobial Activity

B. cereus 702 ROMA, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumonia* subsp. *pneumonia* ATCC18883, *Y. pseudotuberculosis* ATCC 911, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *M. smegmatis* ATCC607, *E. faecalis* ATCC 29212, *C. albicans* ATCC 60193 and *S. cerevisiae* RSKK 251 were used in the antimicrobial activity experiment. All micro-organisms were procured from the Hifzissihha Institute of Refik Saydam in Turkey. The agar-well diffusion method with modifications was used for susceptibility testing (21-22). Sabouraud dextrose agar (SDA) (Difco, Detroit, MI) and brain heart infusion agar (BHA) were used in the case of yeast-like fungi and for *M. smegmatis* (23), respectively. Wells 5 mm in diameter were opened in the agar with the help of a sterile glass pipe, and 8900- 12800 µg/50 µL of the extract substances was placed into these. The plates were subsequently subjected to incubation for 18 h (35 °C). Ampicillin and fluconazole were preferred as standard drugs, and dimethylsulfoxide as a control. Finally, Inhibition Zone Diameter (IZD) (mm) was calculated.

Cholinesterase Inhibition Activity

Cholinesterase inhibition activities (AChEI and BChEI) were studied using colorimetric Ellman's method with some modifications (24). Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) were used as enzymes during the experiment. Acetylthiocholine iodide and butyrylthiocholine iodide were used as substrates for AChEI and BChEI studies, respectively. Also, DTNB was preferred as colouring agent. The concentration of 25-200 µg mL⁻¹ of the control, standard and test compounds were prepared with sodium phosphate buffer. Firstly, 10 µL of the control, standard and test compounds and then 20 µL of the enzyme were added in a plate. The plate was incubated during 10 minutes at 25 °C. After incubation, 20 µL of DTNB and 20 µL of substrate were added to all wells. Galantamine was used as standard. The absorbance was read at 412 nm at ELISA reader. Afterwards, % inhibition and IC₅₀ values were assessed.

3. Results

Antimicrobial Activities of *Hesperis matronalis* subsp. *matronalis*

Inhibition zone diameter of extract was used to detect the antimicrobial activity of *H. matronalis* subsp. *matronalis* extract against the bacteria tested (Table 1). The methanolic extract of aerial parts of the plant exhibited antimicrobial effects against *E. coli* (IZD = 8 mm), *Y. pseudotuberculosis* (IZD = 9 mm), *K. pneumonia* subsp. *pneumonia* (IZD = 8 mm), *P. aeruginosa* (IZD = 6 mm), *S. aureus* (IZD = 8 mm), *E. faecalis* (IZD = 8 mm), *B. cereus* (IZD = 8 mm), *M. smegmatis* (IZD = 15 mm), *C. albicans* (IZD = 8 mm) and *S. cerevisiae* (IZD = 6 mm).

Table 1. Inhibition zone diameter (mm) of extract of *Hesperis matronalis* subsp. *matronalis*

Tested Compounds	Microorganisms and Inhibition Zone Diameter (mm)									
	Gram negative				Gram positive			No gram	Fungi	
	Ec	Yp	Kp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
Methanolic Extract	8	9	8	6	8	8	8	15	8	6
Ampicillin	10	10	10	18	35	10	15	-	-	-
Streptomycin								35		
Fluconazole									25	25

Ec: *E. coli* ATCC 25922, Yp: *Y. pseudotuberculosis* ATCC 911, Kp: *K. pneumonia* subsp. *pneumonia* ATCC18883, Pa: *P. aeruginosa* ATCC 27853, Sa: *S. aureus* ATCC 25923, Ef: *E. faecalis* ATCC 29212, Bc: *B. cereus* 702 Roma, Ms: *M. smegmatis* ATCC607, Ca: *C. albicans* ATCC 60193, Sc: *S. cerevisiae* RSKK 251, (-): no activity

Table 2. % Inhibition of acetylcholinesterase inhibitor activities

Samples	25 µg mL ⁻¹	50 µg mL ⁻¹	100 µg mL ⁻¹	200 µg mL ⁻¹
Methanolic extract	9.22 ± 0.23	21.31 ± 1.26	26.28 ± 1.02	42.09 ± 2.34
Galantamine	55.63 ± 1.65	74.26 ± 2.45	81.31 ± 1.54	86.75 ± 2.32

Table 3. IC₅₀ values of acetylcholinesterase inhibitor activities

Samples	IC ₅₀ (µg mL ⁻¹)
Methanolic extract	316.23 ± 2.15
Galantamine	13.03 ± 1.32

Table 4. % Inhibition of Butyrylcholinesterase inhibitor activities

Samples	25 µg mL ⁻¹	50 µg mL ⁻¹	100 µg mL ⁻¹	200 µg mL ⁻¹
Methanolic extract	33.14 ± 1.25	44.63 ± 1.31	52.41 ± 2.47	66.39 ± 2.38
Galantamine	40.53 ± 2.13	59.71 ± 1.42	71.73 ± 2.71	78.35 ± 2.14

Table 5. IC₅₀ values of butyrylcholinesterase inhibitor activities

Samples	IC ₅₀ (µg mL ⁻¹)
Methanolic extract	74.13 ± 0.85
Galantamine	35.24 ± 1.52

Anticholinesterase Activities of *Hesperis matronalis* subsp. *matronalis*

We examined the effect of the methanolic extract of the plant on the anticholinesterase activities. % inhibition of AChE inhibitor effect of methanolic extract was 9.22 ± 0.23, 21.31 ± 1.26, 26.28 ± 1.02 and 42.09 ± 2.34 µg mL⁻¹ for 25, 50, 100 and 200 µg mL⁻¹, respectively. % inhibition of AChE inhibitor effect of galantamine was 55.63 ± 1.65, 74.26 ± 2.45, 81.31 ± 1.54 and 86.75 ± 2.32 µg mL⁻¹ for 25, 50, 100 and 200 µg mL⁻¹, respectively (Table 2). The IC₅₀ values for inhibitory effect of AChE assay of the plant has been found as 316.23 ± 2.15 µg mL⁻¹ (Galantamine IC₅₀=13.03 ± 1.32 µg mL⁻¹) (Table 3). % inhibition of BChE inhibitor effect of methanolic extract was 33.14 ± 1.25, 44.63 ± 1.31, 52.41 ± 2.47 and 66.39 ± 2.38 µg mL⁻¹ for 25, 50, 100 and 200 µg mL⁻¹, respectively. % inhibition of BChE inhibitor effect of galantamine was 40.53 ± 2.13, 59.71 ± 1.42, 71.73 ± 2.71 and 78.35 ± 2.14 µg mL⁻¹ for 25, 50, 100 and 200 µg mL⁻¹, respectively (Table 4). The IC₅₀ values for inhibitory effect of BChE assay of the plant has been found as 74.13 ± 0.85 µg mL⁻¹ (Galantamine IC₅₀=35.24 ± 1.52 µg mL⁻¹) (Table 5).

4. Discussion

Nowadays, new therapeutic agents have been investigated because of the resistance of bacteria to synthetic drugs. For this purpose, researchers have focused on the antimicrobial effects of natural sources. Although there are not enough studies on the biological activities of *H. matronalis* subsp. *matronalis*, a few studies are available about antimicrobial effect of *H. matronalis*. Aqueous extract of *H. matronalis* leaves was effective against *Salmonella typhimurium* (IZD = 11.1 mm) was reported (25). Another study showed that, aqueous ethanolic extract of *H. matronalis* was effective on *S. aureus* (IZD = 14 mm) but impotent on *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* (26). Also, Aerial parts of *H. matronalis* L. subsp. *matronalis* ethanolic extract produced antimicrobial effect on *Mycobacterium tuberculosis* (27). The seed of *H. matronalis* methanolic extract was impotent on *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *C. albicans* (28).

In this study, it was observed that dry methanolic extract of aerial parts of *H. matronalis* subsp. *matronalis* was effective against microorganisms like *E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *K. pneumonia subsp. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cereus*, *E. faecalis*, *M. smegmatis*, *C. albicans* and *S. cerevisiae*. Comparing with previous literatures, difference of effect on some microbial organisms of the same species may be probably related with subspecies differences, selections of different parts of the plants and extraction solvents, climatic, seasonal or geographical factors. *H. matronalis* subsp. *matronalis* owned preservative effect on these microorganisms caused various diseases have been hopeful for further studies. Thus, *H. matronalis* subsp. *matronalis* can be potential natural source of antimicrobial agents.

In recent years, interest of using natural resources has increased in studies of novel cholinesterase inhibitors to treatment Alzheimer's disease (29). Therefore, anticholinesterase activities of the species have been evaluated with this study. According to this study, the results showed that *H. matronalis* subsp. *matronalis* had moderate AChE inhibitory activity and high BuChE inhibitory activity compared with galantamine. It is the first study about AChE and BuChE inhibition of the species. The results are quite promising and this study may guide to further studies for Alzheimer's disease

5. Conclusion

In this study, antimicrobial activity and anticholinesterase activity of methanolic extract of *H. matronalis* subsp. *matronalis* have been investigated. Consequently, it is shown that the plant possesses significant antimicrobial and anticholinesterase properties. These plant extract may represent a natural source of antimicrobial and anticholinesterase agents.

6. Authors' Contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. All authors read and approved the final manuscript.

7. Competing Interests

Authors have declared that no competing interests exist.

References

- [1] Sevindik M. Investigation of Antioxidant/Oxidant Status and Antimicrobial Activities of *Lentinus tigrinus*. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2018;2018: 1-4.
- [2] Jaen JC, Gregor VE, Lee C, Davis R, Emmerling M. Acetylcholinesterase Inhibition by Fused Dihydroquinazoline Compounds. *Bioorg Med Chem Lett*. 1996;6:737-742.
- [3] Schulz V. Ginkgo Extract Or Cholinesterase Inhibitors in Patients With Dementia: What Clinical and Guidelines Fail to Consider. *Phytomedicine*. 2003;10:74-79.
- [4] Melzer D. New Drug Treatment for Alzheimer's Diseases: Lessons for Healthcare Policy. *BMJ*. 1998;316:762-764.
- [5] Paul RK, Dutta D, Chakraborty D, Nayak A, Dutta PK, Nag, M. Antimicrobial agents from natural sources: An overview. *Advance Pharmaceutical Journal*. 2019;4: 41-51.
- [6] Levinson W. *Review of Medical Microbiology and Immunology*. Tenth Edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
- [7] Lavoie EG, Wangdi T, Kazmierczak BI. Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Microbes and infection*. 2011;13: 1133-1145.
- [8] İncili G, Dikici A, Çalicioğlu M. *Bacillus Cereus*. *Turkiye Klinikleri J Food Hyg Technol-Special Topics*. 2015;1(3): 87-91.
- [9] Best CA, Best TJ. *Mycobacterium Smegmatis* Infection of the Hand. *Hand*. 2009;4(2): 165-166.
- [10] Courvalin P, Drugeon H, Flandrois JP, Goldstein F. *Bactericidie: Aspects Theorique Et Therapeutiques*. Paris: Edisyon Maloine; 1990.
- [11] Munoz P, Bouza E, Cuenca Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez Somolinos M, Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clinical infectious diseases*. 2005;40: 1625-1634.
- [12] Duran A. A Taxonomic Update Of The Genus *Hesperis* in Turkey. 5th International Conference on Agriculture, Environment and Biological Sciences (ICAEBs-16) 2016; 2016 April 28-29; Pattaya (Thailand).

- [13] Yücel E, Duran A, Ture C, Bocuk H, Ozaydın B. Effects of Different Salt (NaCl), Nitrate (KNO₃) and Acid (HCl And H₂SO₄) Concentrations on The Germination of Some *Hesperis* Species Seeds. *Biological Diversity and Conservation*. 2008;1:91-104.
- [14] Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi: Geçmişte ve Bugün. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
- [15] Aras S, Duran A, Yenilmez G, Cansaran Duman D. Genetic Relationships Among Some *Hesperis* L. (*Brassicaceae*) Species from Turkey Assessed by RAPD Analysis. *African Journal Of Biotechnology*. 2009;8(14): 3128-3134
- [16] Büyükkartal HN, Colgecen H, Duran A. *Hesperis* L. (*Brassicaceae*) Cinsine Ait Bazı Türlerde Tohum Kabuğunun İncelenmesi. *Anadolu University Journal of Science And Technology*. 2009;10: 121-125.
- [17] Duran A. *Hesperis Ozcelikii* (*Brassicaceae*), A New Species From Turkey. *Ann Bot Fennici*. 2009;46: 577-584.
- [18] Kırimer N, Gokmen S, Demirci B, Baser KHC, Duran A. Volatile Compounds of Seeds of *Hesperis bicuspidata*, *H. Bottae* And *H. Podocarpa*. *J Essent Oil Res*. 2010;22: 230-231.
- [19] Pınar NM, Duran A, Ceter T, Tuğ GN. Pollen and Seed Morphology of the Genus *Hesperis* L. (*Brassicaceae*) in Turkey. *Turk J Bot*. 2009;33:83-96
- [20] Ünal F, Duran A, Martin E. Caryological Study on Four *Hesperis* L. (*Cruciferae*) Taxa from the Diaplectos (Dvořák) Dvořák Section in Turkey. *Hereditas*. 2008;145: 64-68.
- [21] Perez C, Pauli M, Bazerque P. An Antibiotic Assay by The Well Agar Method. *Acta Biologiae Et Medicinae Experimentalis*. 1990;15: 113-5.
- [22] Türker SA, Uzunoğlu E, Aslan H. Mineral trioksit aggregate içerikli kök kanal dolgu patının *Enterococcus faecalis*’e karşı antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirilmesi. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015; 6: 26-29.
- [23] Woods GL, Brown Elliott BA, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, Et Al. 2003. In Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard. NCCLS Document, M24-A.
- [24] Ellman GL, Courtney DK, Andres JRV, Featherstone RM. A New and Rapid Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochemical Pharmacology*. 1961;7: 88-95.
- [25] Frey FM, Meyers R. Antibacterial Activity of Traditional Medicinal Plants Used by Haudenosaunee Peoples of New York State. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2010;10(1): 64.
- [26] Borchardt J R, Wyse DL, Sheaffer CC, Kauppi KL, Ehlke J, Biesboer DD, Bey RF. Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin. *Journal of medicinal plants research*. 2008;2: 098-110.
- [27] Tosun F, Akyüz Kızılay Ç, Şener B, Vural M. The evaluation of plants from Turkey for in vitro. antimycobacterial activity. *Pharmaceutical biology*. 2005;43: 58-63.
- [28] Meurer-Grimes B, McBeth DL, Hallihan B, Delph S. Antimicrobial activity in medicinal plants of the Scrophulariaceae and Acanthaceae. *International Journal of Pharmacognosy*. 1196;34: 243-248.
- [29] Giacobini E. Cholinesterase İnhibitors: New Roles and Therapeutic Alternatives. *Pharmacol Res*. 2004;50:433-440.

Toplum İçinde Yaşayan Yaşlılarda Denge, Fiziksel Aktivite ve Performans

Balance, Physical Activity and Performance in the Elderly Living in Community Dwelling Elderly

Mehmet DURAY¹, Tuba CAN AKMAN², Pınar YAŞAR¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, Türkiye
²Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Yaşlanma ile birlikte gözlenen anatomik ve fizyolojik değişiklikler sonucunda fiziksel aktivite düzeyinde (FAD) azalma, denge problemleri ve performans düşüşü gibi fiziksel yetersizlikler görülebilmektedir. Bu çalışma, toplum içinde yaşayan yaşlı bireylerin FAD, denge ve fiziksel performansları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planlandı. **Materyal-Metot:** Çalışmaya 50 yaşlı birey dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri kaydedildikten sonra, FAD'yi belirlemek için kullanılan 7-günlük Fiziksel Aktivite Hatırlama Anketi (7-FAHA) sonuçlarına göre katılımcılar iki gruba ayrıldı. Dinamik dengenin değerlendirilmesi için Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT) ve fiziksel performans değerlendirmesi için Kısa Fiziksel Performans Bataryası (KFPB) içinde yer alan 4 metre Yürüme Testi (4MYT), 5 kez Sandalyeye Otur Kalk Testi (5SOKT) ve Ayakta Duruş Testleri (ADT) sırasıyla uygulandı. **Bulgular:** FAD yüksek olan grubun 5SOKT skorlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). 7-FAHA puanlarının beden kitle indeksi (BKİ) ve ZKYT sonuçları ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiye sahip olmadığı ($p>0,05$) ancak BKİ ve ZKYT sonuçları arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu ($p<0,05$). 7-FAHA puanları ile 4MYT ve 5SOKT sonuçlarının pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişkisi olduğu bulunurken, ZKYT sonuçları ile 4MYT ve 5SOKT arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,05$). **Sonuç:** FAD yüksek olan yaşlı bireylerin alt gövde kuvveti ve yürüyüş hızını içeren fiziksel performansları daha yüksektir. Bu bireylerde BKİ'nin ve dinamik dengenin optimal düzeyde tutulması, performansı artırarak FAD' nin artırılmasına dolaylı olarak katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Denge, Fiziksel Aktivite, Fiziksel Performans, Yaşlı.

Alınış / Received: 05.11.2020 Kabul / Accepted: 23.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: As a result of anatomical and physiological changes observed with aging, physical deficiencies such as decrease in physical activity level (PAL), balance problems and performance decrease can be seen. This study was planned to examine the relationship between PAL, balance and physical performance of older people. **Material and Method:** Fifty older people were included in the study. After the sociodemographic characteristics of participants were recorded, Seven Day Physical Activity Recall Questionnaire (SDPARQ), was used to determine PAL. Timed Up and Go Test (TUGT) for evaluation of balance, 4-meter Walk Gait Speed Test (4MWGST), five repetition sit to stand test (5RSST) and standing tests (ST) for physical performance evaluation respectively applied. **Results:** Groups were similar in terms of demographic characteristics ($p>0.05$). It was observed that the 5RSST scores of the group with higher PAL were statistically higher ($p<0.05$). It was found that SDPARQ scores did not have a statistically significant relationship with body mass index (BMI) and TUGT results ($p>0.05$), but there was a significant relationship between BMI and TUGT results ($p<0.05$). While SDPARQ scores and 4MWGST and 5RSST results were found to be positively moderate significant, there was a significant relationship between TUGT and 4MWGST and 5RSST ($p<0.05$). **Conclusion:** Older people with high PAL have higher physical performance, including lower body strength and walking speed. Keeping the BMI and dynamic balance at the optimal level in these individuals indirectly contributes to increasing the PAL by increasing the performance.

Keywords: Balance, Physical Activity, Physical Performance, Older Adults.



1. Giriş

Yaşlanma ile birlikte en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri denge bozukluğudur. Yaşlılarda dengenin bozulması, zamanla mobilite sorunlarını doğuracağı gibi, kas kuvvetinin azalması ve bağımsızlık düzeyinin düşüşüne de sebep olmaktadır (1). Denge bozukluğunun tetiklediği fiziksel disfonksiyon, bağımsızlık düzeyini en önemli belirleyicisidir ve ilişkili olduğu fiziksel performansta da azalmaya neden olur (2). Uzun süreli fiziksel inaktivite, fonksiyonel kapasiteyi bozmaktadır ve denge problemi yaşayan bireyler belirli etkinliklerden kaçınmakta, sonuç olarak aktivite seviyelerini daha fazla azaltan bir kısır döngüye girmektedirler (3).

Yaşlılarda yaşam kalitesini belirleyen temel taşlardan biri olan fiziksel aktivite düzeyi (FAD), bireylerin günlük yaşam aktiviteleri ile bağımsızlığını sürdürmesinde önemli rol oynar (4). Enerji dengesinin korunması, yaşam süresinin uzatılması gibi çok sayıda olumlu etkisi vardır, günlük yaşamda özgüven ve motor becerilerin sürdürülmesi ve fonksiyonel yeteneklerin korunması için yaşlıların düzenli fiziksel aktivite yapmaları gerekmektedir (5,6). Tüm bu sebeplerle, yaşlı bireylerin haftalık en az 150 dk orta yoğunlukta veya 75 dk yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaları önerilmiştir. Altmış beş yaş ve üzeri bireyler için güvenli olan uygun fiziksel aktiviteler arasında boş zaman aktiviteleri, yürüme, bisiklete binme gibi ulaşım aktiviteleri, toplumsal veya çalışıyorsa iş ile ilgili faaliyetler, ev işleri, oyunlar, spor veya planlı egzersiz sayılabilir (7). Yaşlılarda yüksek FAD ve fonksiyonel bağımsızlığın sağlık ve yaşam kalitesi üzerine olan yararlı etkilerinden dolayı en üst düzeyde tutulması gerekliliği kanıtlanmıştır (8). Fiziksel performansın (örn; güç, dayanıklılık, denge) optimal düzeyde tutulması, yaşlılık döneminde hareketliliğe ve bağımsızlığa büyük katkı sağlar (9). Fiziksel performansın azalması, hastaneye yatış ve evde bakım ihtiyacı gibi olumsuzluklara yol açabilmektedir (10). Hayatlarının ileri dönemlerinde, fiziksel olarak aktif olan bireylerin sedanter akrabalarına göre performanslarını daha uzun süre devam ettirdikleri görülmüştür (11). Aktif yaşam tarzı, yaşlanma ile gelişebilecek kronik rahatsızlık riskini en aza indirerek, biyopsikososyal iyilik halini en üst düzeyde tutar (1). Bu yüzden fonksiyonel kayıpları tespit etmeyi mümkün kılan fiziksel performans ölçümlerinin yapılması önemlidir (2).

Bu çalışma toplum içinde yaşayan yaşlı bireylerin FAD, dinamik denge ve fiziksel performansları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

2. Materyal-Metot

Çalışmaya, 65-85 yaş aralığında, yardımcı cihazla veya cihazsız yürüeyebilen çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler dahil edilmiştir. Akut ağrıya sahip olan, denge ve diğer değerlendirmeleri etkileyebilecek ortopedik, psikiyatrik ve nörolojik rahatsızlığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirildi (Tarih: 08.07.2020, Sayı: 60116787-020/41145).

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, öğrenim durumu, medeni hali, evde yaşayan kişi sayısı, düşme hikayesi ve yardımcı cihaz kullanımlarını içeren sosyodemografik özellikleri kaydedildikten sonra beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenebilmesi için "7-günlük Fiziksel Aktivite Hatırlama Anketi (7-FAHA)" kullanıldı ve katılımcılar anket sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. Dinamik denge değerlendirmesi için "Zamanlı Kalk-Yürü Testi (ZKYT)", fiziksel performans değerlendirmesi için Kısa Fiziksel Performans Bataryası (KFPB)'nin alt testleri olan "4 metre Yürüme Testi (4MYT)", "5 kez Sandalyeye Otur Kalk Testi (5SOKT)" ve Ayakta Duruş Testleri (ADT) uygulandı.

ZKYT'de katılımcının oturduğu sandalyeye 3 metre (m) uzaklıkta bir nokta işaretlendi. Katılımcıdan sandalyeden kalkıp 3 m yürümesi ve geri dönerek tekrar sandalyeye oturması istendi ve testin tamamlanma süresi ölçüldü (12).

7-FAHA, son bir haftada her bir gün içindeki aktiviteleri kapsayan, iş ve iş dışı aktiviteleri ele alacak şekilde iki ana bölüme ayrılmıştır.

İş ve iş dışı aktivitelerin toplamı, toplam enerji harcamasını vermektedir. Katılımcılara uyku, orta şiddetli, şiddetli ve çok ağır şiddetli aktiviteleri son yedi günde ne kadar süre yaptıkları sorulmuştur. Son bir haftada harcanan enerji hesaplanabilmesi amaçlanarak, aktivitelerin her gün ayrı ayrı kaçır saat yapıldığı sorulmaktadır (13). Aktivitenin süresi, sıklığı ve şiddeti (MET değeri) birbiriyle çarpılarak (14) anketin her bölümü ve toplamı için harcanan enerji (MET/hafta) hesaplandı. Elde edilen MET/hafta değeri, aktivitenin süre ve sıklığının çarpılması sonucunda elde edilen sayıya bölünerek fiziksel aktivite düzeyi hesaplandı (13).

KFPB, toplum içinde yaşayan yaşlıların fiziksel ve fonksiyonel sağlık durumlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Günlük aktiviteleri taklit eden görevleri kullanarak alt ekstremite fonksiyonlarını ölçmeye yönelik basit bir testtir (15). Denge, yürüyüş hızı ve sandalyeden kalkma performanslarını değerlendiren 3 objektif testten oluşur (10,15). Her test 0 (testi tamamlayamama) ile 4 (en yüksek performans seviyesi) arasında puanlanmaktadır. Her üç testin skorları, 0-12 arasında toplam puanı elde etmek için toplanmaktadır (16).

4 MYT: Yürüyüş hızı değerlendirmesi, 4 metre boyunca normal kişinin normal yürüyüş hızında yürümesi istenerek yapıldı (17). Test yapılırken “başla” komutu ile süre başlatıldı ve bir ayak parkurun sonunu geçtiğinde süre durduruldu (15).

5SOKT: Test yapılacak kişiden kollarını göğsünde çaprazlaması ve deneme amacıyla 1 kez sandalyeye oturup kalkması istendi. Deneme performansından sonra, mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde ve durmadan sandalyeye oturup ayağa kalkması söylendi ve beşinci tekrar bittiğindeki geçen süre kaydedildi (18).

Ayakta Duruş Testleri: Statik denge değerlendirmesi için kişiden, aşamalı olarak zorlaşan 3 farklı ayakta duruş postürünü (ayaklar yan yana, semi tandem ve tandem pozisyonlarını) 10 saniye (sn) koruması istendi (10).

Ayakta duruş testi-Ayaklar bitişik (ADT-AB): Başlangıçta ayaklar aynı hizada yan yana dururken, 10 sn boyunca ayaklarını bu şekilde tutması istendi. Dengesinin bozulacağını hissederse dengeyi korumak için kollarını kullanabileceği, dizlerini bükebileceği veya gövdesini hareket ettirebileceği ancak ayaklarını hareket ettirmemesi söylendi. Bu şekilde 10 sn kalabiliyorsa semi tandem pozisyona geçildi.

Ayakta duruş testi-Semi tandem pozisyonu (ADT-ST): Bir ayağın topuğu diğer ayağın baş parmağı hizasında olacak şekilde ayaklar yan yana pozisyonlandı. Kişiden bu pozisyonu 10 sn koruması istendi. Eğer yapabilirse tandem pozisyona geçildi.

Ayakta duruş testi-Tandem pozisyonu (ADT-T): Bir ayak diğerinin tam önünde olacak şekilde yerleştirildi. Hangi ayak ile daha rahat olacaksa o ayak öne/arkaya koyuldu. 10 sn boyunca bu pozisyonu koruması istendi (15).

3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Windows tabanlı SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) paket programı ile yapıldı. p değeri 0,05 olarak alındı. Çalışmaya başlamadan ulaşılan referans makaleler, Pamukkale Üniversitesi Biyoistatistik Anabilimdalı'nda görevli bir öğretim üyesi tarafından değerlendirilerek, örneklem büyüklüğü hesaplandı. Tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanan çalışmaya 50 kişi dahil edildiğinde %95 güven ve %80 güç elde edebileceği hesaplandı ve çalışma 50 kişi ile tamamlandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi içinse Spearman korelasyon analizi kullanıldı (19).

4. Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 69,89±4,95 olan, 14'ü (%28) kadın 36'sı (%72) erkek toplam 50 birey dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri incelendiğinde benzer olduğu bulundu (p>0,05). Grupların tanımlayıcı verileri Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Grupların genel özellikleri

		FAD Düşük Grup n (%)	FAD Yüksek Grup n (%)	p*
Cinsiyet	Kadın	5 (20)	9 (36)	0,208
	Erkek	20 (80)	16 (64)	
Medeni durum	Evli	24 (96)	23 (92)	0,552
	Dul/Bekar	1 (4)	2 (8)	
Eğitim durumu	İlkokul	13 (52)	19 (76)	0,375
	Ortaokul	5 (20)	1 (4)	
	Lise	3 (12)	2 (8)	
	Üniversite	4 (16)	3 (12)	
Günlük Kullanılan İlaç Sayısı	4'ün altında	13 (52)	14 (56)	0,777
	4 ve üzeri	12 (48)	11 (44)	
Sigara Alışkanlığı	Var	0 (0)	3 (12)	0,074
	Yok	25 (100)	22 (88)	
Egzersiz Alışkanlığı	Yok	10 (40)	9 (36)	0,264
	Haftada 1-2 gün	3 (12)	6 (24)	
	Haftada 3-5 gün	3 (12)	6 (24)	
	Her gün	9 (36)	4 (16)	

FAD: Fiziksel Aktivite Düzeyi, *: ki-kare analizi

Gruplar BKİ, ZKYT ve KFPB parametreleri açısından karşılaştırıldığında, 7-FAHA puanı yüksek olan grubun 5SOKT skorlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunurken ($p=0,001$), diğer parametreler açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların beden kitle indeksi, denge ve performanslarının karşılaştırılması

	FAD Düşük Grup (n=25)	FAD Yüksek Grup (n=25)	z	p [†]
BKİ	27,70 ± 4,07	28,32 ± 4,43	-0,854	0,393
ZKYT	12,09 ± 2,65	13,54 ± 4,15	-1,233	0,218
4MYT	2,40 ± 0,81	2,72 ± 0,93	-1,119	0,263
KFPB				
5SOKT	1,88 ± 0,97	2,84 ± 0,85	-3,392	0,001
ADT-AB	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,00	1,00
ADT-ST	0,96 ± 0,2	1,0 ± 0,0	-1,00	0,317
ADT-T	1,64 ± 0,70	1,60 ± 0,64	-0,468	0,640

FAD: Fiziksel Aktivite Düzeyi, BKİ: Beden Kitle İndeksi, ZKYT: Zamanlı kalk yürü testi, KFPB: Kısa Fiziksel Performans Bataryası, 4MYT: 4 metre yürüme testi, 5SOKT: 5 kez Sandalyeye Otur Kalk Testi, ADT-AB: Ayakta durma testi-ayaklar bitişik pozisyon, ADT-ST: Ayakta durma testi-Semi tandem pozisyonu, ADT-T: Ayakta durma testi-Tandem pozisyonu, †: Mann-Whitney U Test

Tablo 3: Fiziksel Aktivite Düzeyi, Beden Kitle İndeksi, Dinamik Denge ve Fiziksel Performans İlişkisi

	7-FAHA		BKİ		ZKYT		KFPB									
	r	p**	r	p**	r	p**	4MYT		5SOKT		ADT-AB		ADT-ST		ADT-T	
	r	p**	r	p**	r	p**	r	p**	r	p**	r	p**	r	p**	r	p**
7-FAHA	1,0		0,139	0,337	0,34	0,813	0,318*	0,024	0,556**	0,000	-	-	0,223	0,119	0,089	0,537
BKİ	0,139	0,337	-	-	-0,362**	0,010	0,212	0,139	0,210	0,144	-	-	0,213	0,138	-0,043	0,764
ZKYT	0,034	0,813	-0,362**	0,010	-	-	-0,360*	0,010	-0,404**	0,004	-	-	-0,178	0,215	-0,262	0,066
4MYT	0,318*	0,024	0,212	0,139	-0,360*	0,010	-	-	-0,383**	-	-	-	0,231	0,101	0,182	0,206
5SOKT	0,556**	0,000	0,210	0,144	-0,404**	0,004	0,383**	0,006	-	-	-	-	0,253	0,076	0,080	0,583
ADT-AB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KFPB ADT-ST	0,223	0,119	0,213	0,138	-0,178	0,215	0,231	0,107	0,253	0,076	-	-	-	-	-0,283*	0,47
ADT-T	0,089	0,537	-0,043	0,764	-0,262	0,066	0,182	0,206	0,080	0,583	-	-	-0,283	0,047	-	-

7-FAHA: 7 günlük Fiziksel Aktivite Hatırlama Anketi, BKİ: Beden Kitle İndeksi, ZKYT: Zamanlı kalk yürü testi, KFPB: Kısa Fiziksel Performans Bataryası, 4MYT: 4 metre yürüme testi, 5SOKT: 5 kez Sandalyeye Otur Kalk Testi, ADT-AB: Ayakta durma testi-ayaklar bitişik pozisyon, ADT-ST: Ayakta durma testi-Semi tandem pozisyonu, ADT-T: Ayakta durma testi-Tandem pozisyonu, **: Spearman korelasyon analizi

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 7-FAHA ile BKİ, ZKYT ve fiziksel performans parametreleri arasındaki ilişki Tablo 3'te sunuldu. 7-FAHA'nın BKİ ve ZKYT arasında anlamlı ilişki olmadığı, bununla birlikte 7-FAHA'nın KFPB parametrelerinden 4MYT ($r=0,318^*$, $p=0,024$) ve 5SOKT skorları ($r=0,556^{**}$, $p=0,000$) arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu görüldü. Ayrıca yapılan korelasyon analizi sonucunda dinamik denge ile sırasıyla BKİ ($r=-0,362^{**}$, $p=0,010$), dört metre yürüme performansı ($r=-0,360^*$, $p=0,010$) ve sandalyeye otur kalk performansı ($r=-0,404^{**}$, $p=0,004$) arasında ters yönlü ve orta düzeyde anlamlı korelasyon olduğu bulundu.

5.Tartışma

Toplum içinde yaşayan yaşlı bireylerin FAD, BKİ, dinamik denge ve fiziksel performanslarının incelendiği çalışmada, 7-FAHA puanı yüksek olan yaşlıların alt gövde performanslarının daha yüksek olduğu, grupların diğer parametreler açısından benzer özellik gösterdiği bulundu. FAD ile ilişkili etmenlerin daha detaylı incelenmesi için yapılan korelasyon analizi sonucunda ise 7-FAHA puanı artışıyla birlikte alt gövde performansının yanısıra yürüyüş hızının da anlamlı olarak arttığı belirlendi. Bununla birlikte dinamik dengenin BKİ, yürüyüş hızı ve alt gövde performansı ile anlamlı ilişkiye sahip olması hem dinamik denge hem de BKİ'nin FAD üzerinde ikincil bir etkiye sahip olabileceğini düşündürdü.

Yaşlılık döneminde fiziksel aktivitenin sürekliliğinin sağlanması hem günlük yaşamı devam ettirme hem de beden sağlığını koruma adına oldukça önemlidir. Yaşlanmayla fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak beraber vücut kompozisyonunda meydana gelen çok küçük değişiklikler dahi çarpıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Bouchard ve ark.'nın (19) yaptığı bir çalışmada FAD'nin obez olmayan bireylerde obez bireylere göre daha yüksek olduğu belirtilirken, benzer şekilde Laddu ve ark. (20) sedanter veya düşük FAD'ye sahip olan geriatric kadınlarda BKİ'nin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Şavkın ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada cinsiyete göre farklılık gösterse de artan BKİ'nin fiziksel fonksiyonu olumsuz etkileyebileceğini söylemişlerdir. Çalışmamıza katılan yaşlıların demografik özelliklerinin benzer olması FAD'nin BKİ üzerine olan etkisini perdelemiş olabilir. Ancak 7-FAHA'ya göre oluşturulan gruplarda her ne kadar yaşlılar benzer BKİ ortalamalarına sahip olsalar da, yapılan korelasyon analizi sonucunda elde edilen veriler BKİ'nin dinamik dengeyi etkileyerek dolaylı yoldan FAD ile yakın ilişkiye sahip olan fiziksel performans değişikliklerine yol açabileceğini düşündürmektedir.

Yaşlanma süreci ile meydana gelen stabilizatör kas zayıflıkları ve proprioseptif sistemi de içine alan duyu sistemlerinin yapı ve işlevlerindeki değişimler nedeniyle yaşlı bireylerin çevresel faktörlere adaptasyonu azalmakta (22,23) ve denge yeteneğinde kayıplar meydana gelmektedir. Düzenli fiziksel aktivite programlarına dahil edilen yaşlı bireylerin statik dengelerinin inaktif yaşlılara göre daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (24,25). Santos ve ark. (26) yaptığı bir çalışmada yaşlı bireylerde fiziksel inaktivitenin dinamik denge üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. Bu durumun ana sebeplerinden biri olarak fiziksel inaktivitenin alt gövde performansında azalmaya yol açması gösterilmektedir (12). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ise, yaşlı bireylerde FAD artışının statik dengeden daha çok dinamik dengeyi artırdığına işaret etmektedir.

Yaşlı bireylerde meydana gelen fiziksel performanstaki düşüşün yönetimi ve kontrolü düzenli egzersiz, fiziksel aktivitenin sürdürülmesi gibi farmakolojik olmayan bazı stratejilerle mümkündür. Bu stratejiler ile gelecekte oluşabilecek sağlık bakım maliyetlerinde de azalma sağlanmaktadır. Çalışmamızda 7-FAHA puanı düşük olan grubun fiziksel performansının da düşük olduğu görülmüştür. Yaşlanma ile ortaya çıkan fiziksel yetersizlikler yaşlı bireylerde fiziksel aktivitenin azalmasına neden olur. Fiziksel aktivite düzeyleri farklı iki grubun yürüyüş hızları ve alt gövde performansları incelendiğinde 7-FAHA puanı yüksek olan grubun daha iyi sonuçlar elde ettiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada orta-şiddetli fiziksel aktivitenin yürüyüş hızını artırdığı bulunmuş olup, günlük adım sayısı yüksekliği ve sandalyeden kalkma testinden alınan puanın artması daha iyi performansla ilişkilendirilmiştir (10,27,28). Çalışmamızda 7-FAHA puanı yüksek olan grubun statik performanstan ziyade yürüyüş hızı ve alt gövde performansını yansıtan dinamik fiziksel performans skorlarının daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durumun öngörülen nedeni olarak yaşlı bireylerde azalan fiziksel aktivitenin kas kütlesi ve gücünde dolayısıyla yürüyüş hızında yavaşlamaya neden olması gösterilmektedir (29). Elde ettiğimiz sonuçlar FAD artışının iskelet kas fonksiyonunu iyileştirerek, günlük aktiviteleri yorulmadan sürdürebilmek için gerekli dinamik denge fonksiyonu ve fiziksel performans artışına yol açabileceği fikrini akla getirmektedir.

Yaşlı bireylerde BKİ ile dinamik denge ve yürüyüş performansı arasında ilişki çalışmacılar tarafından ilgi çeken bir konu olmuştur. Bu çalışmalardan birinde Carral ve ark. BKİ ile dinamik denge arasında negatif yönde ve orta düzeyde bir ilişki olduğunu, BKİ artan bireylerin yürüyüş hızlarının azaldığı belirtmişlerdir (30).

Çalışmamızda yaşlı bireylerin BKİ ile fiziksel performansları incelendiğinde, BKİ ile dinamik denge ilişkisinin negatif yönde orta düzeyde, alt gövde performansı ile düşük derecede ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yaşlı bireylerde dinamik dengenin bozulması ile fiziksel performanslarında da değişiklikler yaşanmaktadır. Haider ve ark.'nın (31) yaptığı çalışma ile benzer şekilde, çalışmamızda dinamik denge ile alt gövde performansları ve yürüyüş hızı arasındaki ilişkinin orta düzeyde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, yaşlıların hem sosyodemografik hem de fiziksel özellikleri açısından çok geniş bir yelpaze oluşturmasından dolayı olgu sayımızın nispeten düşük olmasıdır. Bir diğer limitasyonumuz ise gruplar arasında cinsiyet açısından benzerlik olmasına rağmen çalışmaya katılan erkek sayısının daha fazla olmasıdır.

6.Sonuç

Sonuç olarak FAD yüksek olan yaşlı bireylerin alt gövde kuvveti ve yürüyüş hızını içeren fiziksel performansları daha yüksektir. Bu bireylerde BKİ' nin ve dinamik dengenin optimal düzeyde tutulması, performansı artırarak FAD' nin artırılmasına dolaylı olarak katkı sağlamaktadır. Benzer şekilde fiziksel aktivitenin sürekliliği de, yaşlı bireylerin günlük aktivitelerini yapabilmesi ve beden sağlığını korumaları için oldukça önemlidir. Yaşlanma döneminde ortaya çıkan denge kaybı ve düşme gibi problemleri en aza indirmek için fiziksel aktivitenin korunması gerekmektedir.

Kaynakça

- [1] Awais M, Member S, Chiari L, Ihlen EAF, Helbostad JL, Palmerini L. Physical activity classification for elderly people in free-living conditions. *IEEE J Biomed Heal informatics*. 2018;23(1):197-207.
- [2] Arslan T, Kara B, Arslan S. Comparison of physical activity levels of elderly people living in rural and urban areas of Turkey. *Turkish J Sport Med*. 2018;53(3):101-8.
- [3] Perracini MR, Teixeira LF, Ramos JLA, Pires RS, Najas MS. Fall-related factors among less and more active older outpatients. *Brazilian J Phys Ther*. 2012;16(2):166-72.
- [4] Jantunen H, Wasenius N, Ksalonen M, Perala M-M, Osmond C, Kautiainen H, et al. Objectively measured physical activity and physical performance in old age. *Age Ageing*. 2017;46:232-7.
- [5] Ayvat E, Kılınc M, Kırdı N. The Turkish version of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): its cultural adaptation, validation, and reliability. *Turkish J Med Sci*. 2017;47(3):908-15.
- [6] Nawrocka A, Mynarski W, Cholewa J. Adherence to physical activity guidelines and functional fitness of elderly women , using objective measurement. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(4):632-5.
- [7] WHO. Global Recommendations on Physical Activity for Health. In: World Health Organization: Geneva. 2010.
- [8] Moral-García JE, García DO, García SL, Jiménez MA, Dios RM. Influence of physical activity on self esteem and risk of dependence in active and sedentary elderly people. *An Psicol*. 2018;34(1):162-6.
- [9] Hall KS, Cohen HJ, Pieper CF, Fillenbaum GG, Kraus WE, Huffman KM, et al. Physical performance across the adult life span: correlates with age and physical activity. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci*. 2017;72(4):572-8.
- [10] Martinez-gomez D, Bandinelli S, Del-panta V, Patel K V, Guralnik JM, Ferrucci L. Three-year changes in physical activity and decline in physical performance over 9 years of follow up in older adults: the invecchiare in chianti study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(6):1176-82.
- [11] Salguero A, Martı R, Molinero O, Marquez S. Physical activity, quality of life and symptoms of depression in community-dwelling and institutionalized older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53(2):152-7.
- [12] Duray M, Genç A. The relationship between physical fitness and falling risk and fear of falling in community-dwelling elderly people with different physical activity levels. *Turkish J Med Sci*. 2017;47(2):455-62.
- [13] Sallis J, Buono M, Roby J, Micale F, Nelson J. Seven-day recall and other physical activity self-reports in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):99-108.
- [14] Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis J F, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sport Exerc*. 1993;25(1):71-80.
- [15] Puthoff ML. Outcome measures in cardiopulmonary physical therapy: short physical performance battery. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2008;19(1):17-22.
- [16] Veronese N, Stubbs B, Fontana L, Trevisan C, Bolzetta F, Rui M De, et al. A comparison of objective physical performance tests and future mortality in the elderly people. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci*. 2017;72(3):362-8.

- [17] Lauretani F, Ticinesi A, Gionti L, Prati B, Nouvenne A, Tana C, et al. Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(10):1435–42.
- [18] Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS, Graham JE, Ostir G V. Short physical performance battery in hospitalized older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(6):445–52.
- [19] Eymen UE. Veri Analiz Yöntemleri. İstatistik Merkezi. 2007.
- [20] Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: Data from the nutrition as a determinant of successful aging (NuAge) the Quebec longitudinal study. *Obesity.* 2009;17(11):2082–8.
- [21] Laddu DR, Wertheim BC, Garcia DO, Brunner R, Groessl E, Shadyab AH, et al. Associations between self-reported physical activity and physical performance measures over time in postmenopausal women: The Women’s Health Initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(10):2176–81.
- [22] Şavkın R, Bayrak G, Büker N. The effects of the body mass index on the physical function and the quality of life in the elderly. *Balt. J. Health Phys. Act.* 2020; Suppl. (1): 55-62
- [23] Kırdı, N, Kocaman AA. Yaşlanma sürecinde ve yaşlılık döneminde egzersizin önemi. *Türkiye Klin Intern Med Nursing-Special Top.* 2019;5(2):32–8.
- [24] Koyuncu G, Tuna F, Yavuz S, Kabaye DD, Koyuncu M, Özdemir H, et al. Kırıktan önceki son durak: Yaşlıda düşme ve denge kaybının değerlendirilmesi. *Turkish J Phys Med Rehabil/Fiz Tip ve Rehabil Derg.* 2017;63(1):14–22.
- [25] Daniel FDNR, Vale R, Giani T, Bacellar S, Dantas E. Effects of a physical activity program on static balance and functional autonomy in elderly women. *Maced J Med Sci.* 2010;3(1):21–6.
- [26] Piotrowska J, Guskowska M, Leś A, Rutkowska I. Changes in the static balance of older women participating in regular nordic walking sessions and nordic walking combined with cognitive training. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):1-13.
- [27] Santos DA, Silva AM, Baptista F, Santos R, Vale S, Mota J, et al. Sedentary behavior and physical activity are independently related to functional fitness in older adults. *Exp Gerontol.* 2012;47:908–12.
- [28] Spartano NL, Lyass A, Larson MG, Tran T, Andersson C, Blease SJ, et al. Objective physical activity and physical performance in middle-aged and older adults. *Exp Gerontol.* 2019;119:203–11.
- [29] Junge T, Knudsen HK, Kristensen H. The effect of long-term, group-based physical, cognitive and social activities on physical performance in elderly, community-dwelling people with mild to moderate dementia. *Dementia.* 2018;0(0);1-15.
- [30] Peel NM, Alapatt LJ, Jones LV, Hubbard RE. The association between gait speed and cognitive status in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Journals Gerontol Ser A.* 2019;74(6):943–8.
- [31] Cancela Carral JM, Ayán C, Sturzinger L, Gonzalez G. Relationships between body mass index and static and dynamic balance in active and inactive older adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2019;42(4): 85–90.
- [32] Haider S, Luger E, Kapan A, Titze S, Lackinger C, Schindler KE, et al. Associations between daily physical activity, handgrip strength, muscle mass, physical performance and quality of life in prefrail and frail community-dwelling older adults. *Qual Life Res.* 2016;25(12):3129–38

Monosit Sayısının Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi, Karotis Arter Stenozunun Ciddiyeti ile İlişkili Olabilir

Monocyte Count to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Mean Platelet Volume May Be Related to the Severity of Carotid Artery Stenosis

Veysel Atilla AYYILDIZ¹  Mevlüt Serdar KUYUMCU^{2*} 

¹ Isparta Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Isparta, Turkey.

² Isparta Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Isparta, Turkey.

Ö Z E T

Amaç: Karotis arter darlığının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Araştırmalar, ortalama trombosit hacminin (MPV) trombosit aktivasyonu için potansiyel bir belirteç olduğunu ve ateroskleroz patofizyolojisinde anahtar bir faktör olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, monosit sayısının HDL'ye (MHR) oranı, hastalarda kardiyovasküler olayların bir prediktörü olarak tanımlanmıştır. Bu bulgular ışığında çalışmanın amacı, MPV ve MHR'nin CAD şiddeti ile olası ilişkisini araştırmaktır. **Materyal-metot:** Hastalar üç gruba ayrıldı: CAD \geq 60 (40 hasta), CAD<60 (40 hasta) ve karotis aterosklerotik hastalığı olmayan (40 kişi). Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** Kontrol grubunda MPV ve MHR seviyeleri CAD <60 grubuna göre daha düşük, CAD \geq 60 grubunda CAD \geq 60 grubuna göre daha düşüktü (p <0,001, p <0,001). Yüksek MPV (OR = 6.050; % 95 CI: 2.946-12.427; p <0.001) ve MHR (OR = 1.107; % 95 CI: 1.045 -1.159; p <0.001) seviyeleri çoklu lineer regresyon analizinden sonra \geq 60 karotis arter darlığı için bağımsız prediktör olarak tespit edildi. Korelasyon analizinde MPV ile karotis arter darlığı oranı arasında pozitif korelasyon bulundu (p <0,001, r = 0,680). **Sonuç:** Çalışmamızda MPV ve MHR ile karotis arter hastalığı arasında potansiyel bir ilişki tespit edildi. Çalışmamız, karotis arter ateroskleroz patofizyolojisinin anlaşılmasına ve buna yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Karotis Arter Darlığı, Ortalama Trombosit Hacmi, Monosit-Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Oranı

Alınış / Received: 24.11.2020 Kabul / Accepted: 25.12.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: The pathophysiology of carotid artery stenosis (CAD) is not fully understood. Research has shown that mean platelet volume (MPV) is a potential marker for platelet activation and a key factor in the pathophysiology of atherosclerosis. Recently, the ratio of monocyte count to HDL (MHR) has been identified as a predictor of cardiovascular events in patients. In the light of these findings, the goal of this study was to evaluate the potential association of MPV and MHR with the severity of CAD. **Material-Method:** The patients were divided into three groups: CAD \geq 60% (40 patients), CAD <60% (40 patients) and no carotid atherosclerotic disease (40 individuals). Patients' demographic characteristics, clinical features and laboratory findings were compared between the groups. **Results:** MPV and MHR levels were lower in the control group than CAD <60 group and lower in CAD <60 group than CAD \geq 60 group (p <0.001, p <0.001). Higher MPV (OR= 6.050; 95% CI: 2.946-12.427; p <0.001) and MHR (OR= 1.107; 95% CI: 1.045-1.159; p <0.001) levels were detected as an independent predictor for \geq 60% carotid artery stenosis after multiple linear regression analysis. In the correlation analysis, a positive correlation was found between MPV and the rate of carotid artery stenosis (p<0.001, r=0.680). **Conclusion:** In our study, a potential relationship between MPV and MHR with carotid artery disease was determined. Our study may make contributions to understanding the pathophysiology of carotid artery atherosclerosis and developing treatments for it.

Keywords: Carotid artery stenosis, mean platelet volume, monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio



1. Objective

Cardiovascular disease may develop in patients with thickened carotid artery or atheromatous plaque, whose risk is four or more times greater than that of individuals without carotid target organ damage (1-3). Based on several epidemiological studies with larger sample sizes, there are strong evidences that carotid artery stenosis (CAD) is related to ischemic stroke events. Plaque morphology is more likely to contribute to the occurrence of stroke, with a severe carotid artery lesion (4). Research has shown that mean platelet volume (MPV) is a potential indicator for platelet activity and a key factor in the pathophysiology of atherosclerosis (5). Higher MPV values simply prompt acute coronary syndromes out of cardiovascular diseases, as well as hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus that are typical risks (6-9). However, studies examining the association of MPV with severe carotid artery atherosclerosis are limited, and the available data may conflict with each other (10). High-density lipoprotein (HDL) is an antioxidant and anti-inflammatory mediator, and it has a part in regulation of cholesterol flow between tissues, modulation of inflammation and oxidative stress (11-13). Circulating monocytes are a source of cytokines and molecules that cause extracellular matrix damage by interacting with platelet and endothelial cells, causing medial destruction in smooth muscle cells, leading to differentiation and apoptosis of cells, increased oxidative stress and tissue calcification (14). Recently, the monocyte to HDL ratio (MHR) has been defined as determinative of cardiovascular incidents in patients with chronic renal failure. Additionally, MHR has been determined to be associated with reduced aortic wall elasticity in coronary slow flow patients, stent thrombosis, metabolic syndrome and hypertension (15, 16). In the light of these findings, the goal of this study was to research the potential connection of MHR and MPV with the severity of carotid artery stenosis.

2. Method

Presenting at the cardiology outpatient clinic from October 2016 to June 2020, the patients who had underwent brain neck computed tomography angiography (CTA) with suspicion of CAD or for cardiovascular risk assessment were included in study (17). The patients who, examined CT angiography for carotid arteries were divided into three CAD groups by the percentage of their atherosclerotic plaques: the first was below 60% (CAD<60) (Figure 2), the second was equal to and higher than 60% (CAD≥60) (Figure 1), and the third was 0% (CAD=0). 340 patients in total were retrospectively assessed until each group included 40 patients. Ethics Committee approval was obtained with the decision of Süleyman Demirel University School of Medicine Ethics Committee dated 16.04.2020 and numbered 114. We excluded patients who had an ongoing ischemic cerebrovascular event, ischemic cerebrovascular event irrespective of its sequelae, severe transient ischemic event or amaurosis fugax within 6 months before and the day when they presented at our cardiology outpatient clinic. Additionally, cancer, acute coronary syndrome, myocardial infarction, heart, kidney or liver failure, severe valvular disease, stroke (whether ischemic or not), chronic obstructive pulmonary disease, hematological disease, systemic inflammatory disease or an active infection in the patient's history was also regarded as an exclusion criterion. Hypertension was defined for anti-hypertensive drug users or patients whose blood pressure was equal to or greater than 140/90 mmHg. As for diabetes mellitus, the criteria were being and active user of oral antidiabetics and / or insulin, and a fasting glucose level of ≥126 mg/dL. Hyperlipidemia was identified when the total cholesterol level was ≥ 200 mg / dL, and coronary artery disease was identified when a major coronary artery plaque was present.

Computed Tomography Angiography Evaluations

For CAD measurement, the patients were followed by brain neck computed tomography angiography (CTA). We first accessed the antecubital vein and administered non-ionic contrast medium of 60 mL at a rate of 4.5 mL / sec, and then, a multidetector Siemens Somatom Definition AS (Siemens Erlangen, Germany) 128-slice CT machine was used to obtain the axial-plane CT images of the cerebral arteries. Technical parameters related to the brain neck CT angiography examination: Starting from the bifurcation level of the truncus pulmonalis in the caudal to the vertex in the superior, 0.6 mm slice thickness, 100 kV and effective milliamper seconds were obtained with mAs 170 mAs, FOV (Field of View) at an average of 190 mm and pitch value of 0.8.

The images obtained in the axial were reformatted to sagittal images for measurement. Vascular plaques and stenosis were assessed based on these reformatted sagittal images. The NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) classification, which is a modern evaluation system that is adopted to evaluate CAD severity, was used for classification of carotid artery stenosis (18). We made the classification considering higher stenotic lesions for multiple stenotic lesions or bilateral stenosis.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the SPSS 22.0 statistical package software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The continuous parameters are shown as mean \pm SD, while the categorical variables are presented as frequencies and percentages. Number of each group was adjusted as 40 patients. Because we calculated the minimum number of individuals that should be sampled with 90% power and 0.05 Type-I error as at least 40 (R 3.0.1. open source program). The primary effect variable was determined as the CAD rate 1% change was accepted as clinically relevant. For comparison of the normally distributed variables, Student's t-test was used. Mann-Whitney U test was preferred for the non-normally distributed variables in 2-group comparisons. Among three groups, one-way analysis of variance (ANOVA) was used for the normally distributed variables. For the categorical variables, χ^2 (Chi-squared) test was used, or if appropriate, Fisher's exact test. To evaluate the relationships the continuous variables, Pearson's correlation coefficients were examined. Spearman's correlation analysis was applied for the discontinuous and categorical parameters. Univariate and multiple linear regression analyses were performed using the factors and the basic clinical risk factors found significant as shown in Table 1 to determine the factors affecting carotid artery stenosis above 60%. The statistical significance level was determined as $p < 0.05$, and the confidence interval was 95%.

3. Results

The laboratory parameters and demographic characteristics of the groups are shown in Table 1. When the demographic features were evaluated, there was no difference between the groups in terms of sex, age, diabetes, hyperlipidemia, peripheral artery disease body mass index, ejection fraction, and coronary artery disease. Hypertension was lower in the control group than CAD <60 group and lower in CAD <60 group than CAD \geq 60 group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). No difference was determined between the laboratory parameters except uric acid. Uric acid levels were lower in the control group than CAD <60 group ($p = 0.025$). MPV level was lower in the control group than CAD <60 group and lower in CAD <60 group than CAD \geq 60 group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). MHR level was lower in the control group than CAD <60 group and lower in CAD <60 group than CAD \geq 60 group ($p < 0.001$, $p < 0.001$) (Table 1).

We performed univariate and multiple linear regression analyses for predictors of $\geq 60\%$ carotid artery stenosis as depicted in Table 1 (Table 2). Hypertension (OR= 2.523; 95% CI: 0.976-6.521; $p = 0.048$), and higher MPV levels (OR= 6.050; 95% CI: 2.946-12.427; $p < 0.001$) and higher MHR (OR= 1.107; 95% CI: 1.045-1.159; $p < 0.001$) were detected as independent predictors for $\geq 60\%$ carotid artery stenosis after multiple linear regression analysis.

In correlation analysis, a positive correlation was found between MPV and the rate of carotid artery stenosis ($p < 0.001$, $r = 0.680$) (Figure 3).

4. Discussion

Research has shown that cardiovascular complications may occur from higher platelet activation and aggregation (5, 19). Platelet function may be easily and accurately evaluated by estimating platelet size typically via the quantification method of MPV. Platelets display heterogeneous characteristics in terms of size, density and reactivity. With a greater mass larger platelets have higher metabolic and enzymatic activity (20). In comparison to smaller platelets, they can aggregate with collagen more quickly thanks to greater numbers of granules, expressing a greater number of glycoprotein receptors (Ib and IIb/IIIa) due to higher thromboxane A₂ levels (21). It is assumed that large platelets are biochemically, functionally and metabolically more active by means of high granule concentration (22). Platelet morphology and physiology are determined during the lysis of the precursor cells, megakaryocytes. Increased megakaryocyte ploidy has been found to be associated with an increase in megakaryocyte and platelet volume (22). On the other hand, consumption of small platelets during acute ischemia may also lead to an increase in MPV due to compensatory production (22). Based on this, it was suggested that MPV might be a marker for platelet activity and a prognostic factor for atherosclerosis (23). Because of its importance in the repair of damaged blood vessels, the marker of age or increased production of platelets is useful in many clinical disorders where vascular damage is significant.

Table 1. Baseline characteristics and laboratory parameters of the study groups (n=120)

Variables	Control (n=40)	Carotid artery stenosis <60 % (n=40)	Carotid artery stenosis ≥60% (n=40)	p value*	p value ^α	p value ^β	p value ^γ
Age, years	54.9 ± 8.7	57.2 ± 8.2	60.4 ± 8.2	0.069	-	-	-
Female, n(%)	18 (45.0)	16 (40.0)	14 (35.0)	0.659	-	-	-
BMI, kg/m ²	28.1 ± 2.4	28.1 ± 2.8	28.4 ± 2.7	0.868	-	-	-
Diabetes Mellitus, n(%)	9 (22.5)	10 (25.0)	10 (25.0)	0.956	-	-	-
Hypertension, n(%)	6 (15.0)	14 (35.0)	20 (50.0)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Hyperlipidemia, n(%)	8 (20.0)	8 (20.0)	10 (25.0)	0.822	-	-	-
Smoking, n(%)	16 (40.0)	14 (35.0)	17 (62.5)	0.783	-	-	-
Coronary artery disease, n(%)	6 (15.0)	9 (22.5)	6 (15.0)	0.799	-	-	-
Peripheral vascular disease, n(%)	3 (7.5)	4 (10.0)	5 (12.5)	0.757	-	-	-
Carotid artery stenosis, (%)	0 ± 0.00	31.1 ± 11.7	68.7 ± 12.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LVEF, %	57.4 ± 5.3	57.5 ± 6.4	58.1 ± 4.8	0.678	-	-	-
Glucose, mg/dL	112.1 ± 46.6	116.2 ± 58.1	116.8 ± 53.1	0.889	-	-	-
Creatinine, mg/dL	1.00 ± 0.17	0.99 ± 0.23	1.08 ± 0.26	0.531	-	-	-
Uric Acid, mg/dl	5.0 ± 1.8	6.0 ± 2.3	6.7 ± 2.1	0.002	0.198	<0.001	0.025
WBC, 10 ³ /mm ³	9.8 ± 2.4	9.0 ± 2.0	9.4 ± 2.3	0.236	-	-	-
Hemoglobin, g/dL	13.3 ± 1.9	13.7 ± 1.3	13.5 ± 1.8	0.459	-	-	-
Platelet, 10 ³ /mm ³	240.5 ± 50.1	237.1 ± 80.3	247.5 ± 65.1	0.731	-	-	-
CRP, mg/L	3.4 ± 1.7	3.7 ± 2.1	4.4 ± 2.6	0.470	-	-	-
Total cholesterol, mg/dL	189.1 ± 94.0	190.0 ± 55.1	183.0 ± 39.4	0.888	-	-	-
LDL-C, mg/dL	114.9 ± 57.3	111.7 ± 45.9	114.6 ± 34.0	0.951	-	-	-
HDL-C, mg/dL	45.6 ± 24.5	44.3 ± 11.1	42.0 ± 6.8	0.780	-	-	-
Triglyceride, mg/dL	184.1 ± 32.3	176.1 ± 96.0	142.1 ± 86.0	0.336	-	-	-
MPV (fl)	8.25 ± 0.23	9.36 ± 0.63	9.89 ± 0.82	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Monocyte /HDL ratio	0.41 ± 0.21	0.46 ± 0.15	0.53 ± 0.18	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Data are given as mean ± SD, n (%) or median (lower-upper limit). BMI body mass index; CRP, C-reactive protein; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; WBC, white blood cell; MPV, Mean platelet volume. Carotid artery stenosis rate was calculated according to NASCET.

* p value between all groups

^α p value between carotid artery stenosis ≥60% and carotid artery stenosis <60% groups,

^β p value between carotid artery stenosis ≥60% and control groups,

^γ p value between carotid artery stenosis <60% and control groups.

In studies conducted up to date, it has been shown that acute myocardial infarction and congestive heart failure could raise MPV in unstable angina pectoris (24-27). Increased MPV levels were found to be associated with high thromboxane A₂, serotonin, beta-thromboglobulin, and procoagulant membrane protein levels (5). One of the initiating pathophysiological mechanisms in carotid artery atherosclerosis is

endothelial dysfunction. The regulating mediators for endothelium, vascular tone, vascular proliferation platelet adhesion, fibrinolysis, and inflammation are locally produced to maintain vascular homeostasis (4). Impairment of endothelial function negatively affects these events and creates cardiovascular risk. Endothelial dysfunction may be associated with increased MPV level and therefore carotid artery atherosclerosis through these mediators (28, 29). Increased MPV levels have been associated with many rheumatological diseases and are now described as an inflammatory marker. In atherosclerotic diseases with inflammation, such as coronary artery disease and coronary artery ectasia, MPV levels have been found to be increase (30, 31). Carotid artery atherosclerosis is now known to play a role in inflammation, and new treatment targets focus on inflammation (4).

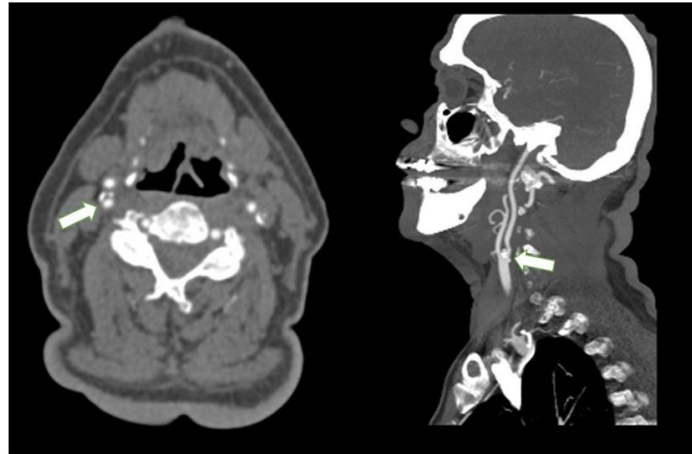


Figure 1. In the axial (left) and sagittal (right) plane Brain + Carotid (Brain + neck) CT angiography examination, a mixed plaque (white arrow) that causes 80-90% stenosis in the left ICA proximal part is observed.

Oxidative stress is an important mechanism in atherosclerosis. (1). Endothelial-induced oxidative stress triggers myofibroblast activation and calcification. (13). HDL has been known to be a strong antioxidant molecule primarily through reduction of cellular uptake by the monocyte macrophage system mediated by inhibiting oxidation of LDL. (32). Oxygen radicals and transition metals resulting from the metabolism have a role in oxidative stress and HDL has been shown to play an antioxidant role by showing chelation characteristics due to the presence of mediators such as ceruloplasmin on the lipoprotein surface (33). Lipid peroxidation products are derived from oxidized low-density lipoprotein and have been shown to be strongly cytotoxic and susceptible to process of atherosclerosis. In vitro studies on HDL have revealed that uptake of hydroperoxides from oxidized membranes could potentially ensure, a pathway for evacuation or detoxification (33). Therefore, the balance between the number of monocytes and HDL may clarify the effect of oxidative stress in CAD.



Figure 2. In the axial (left) and sagittal (right) plane Brain + Carotid (Brain + neck) CT angiography examination, a mixed plaque (white arrow) is observed in the proximal part of the right ICA causing approximately 40% stenosis.

Table 2. Multivariate logistic regression analysis showing the predictors for $\geq 60\%$ carotid artery stenosis

Variables	Univariable Beta (95% CI)	p value	Multivariable Beta (95% CI)	p value
Hypertension	3.000 (1.348-6.678)	0.007	2.523 (0.976- 6.521)	0.048
Uric Acid	1.263 (1.058-1.507)	0.098	-	-
MPV	6.221 (3.070-12.607)	<0.001	6.050 (2.946-12.427)	<0.001
Monocyte /HDL ratio	1.201 (1.110-1.393)	<0.001	1.107 (1.045-1.159)	<0.001

Limitations of the study

In our study, the sample size was relatively small. MHR and MPV analyses were retrospective and patients do not have long-term follow-up. In our study, blood samples taken into tubes with EDTA were evaluated by waiting for 2 hours. Although methodological changes in the measurement of mean platelet volume do not allow setting standard normal limits, each laboratory can determine its own normal limits with its own method. In addition to MPV, which is considered as a rough indicator for platelet function, the measurement of advanced platelet function parameters, which are more expensive and not widely used, can also provide more information in terms of pathogenesis and risk. The number of patients is relatively low. Carotid artery evaluation was performed by CT angiography only. More specific methods have not been evaluated. NASCET scoring system has technical limitations, it is difficult to correlate statistically, especially in biletareal stenosis.

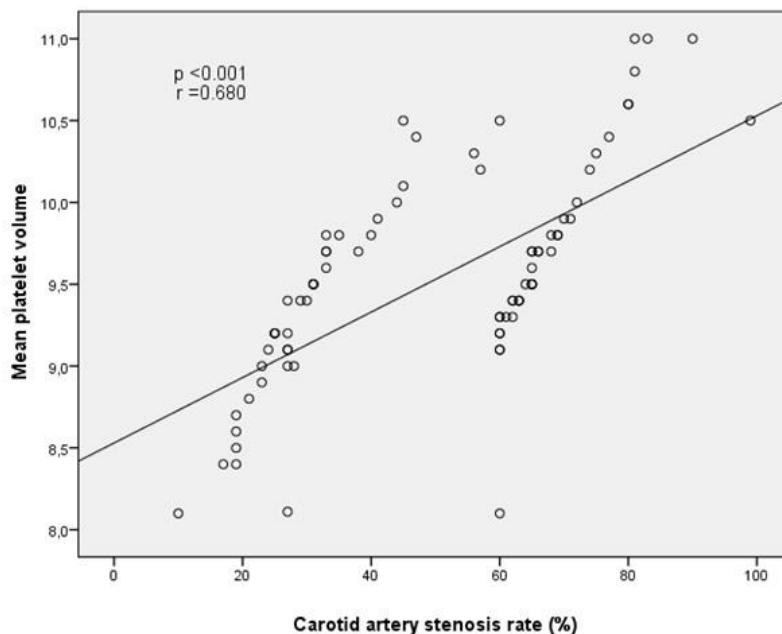


Figure 3. Correlation between mean platelet volume and carotid artery stenosis

5. Conclusion

In our study, a potential relationship between MPV, MHR and carotid artery disease was determined. Our study may make contributions to understanding the pathophysiology of carotid artery atherosclerosis and developing treatments for it.

References

- [1] Tokgozoglu L. Atherosclerosis and the role of inflammation. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37(80):1-6.
- [2] Güleç S. Global risk and objectives in cardiovascular diseases. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37 Suppl 2:1-10.
- [3] Başarıcı I. Determination of TIMI frame counts and slow coronary flow/ Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness. *Anatol J Cardiol.* 2007;7(3):333-4.
- [4] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
- [5] Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(3):177-90.
- [6] Yaşar AS, Bilen E, Yüksel IO, Arslantaş U, Karakaş F, Kirbaş O, et al. Association between admission mean platelet volume and coronary patency after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(2):85-9.
- [7] Gu Lcan AR, Karakaş MS, Akdemir B, Uçar M, Altekin RE, Yılmaz HS. Relation between mean platelet volume and subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(1):22-8.
- [8] Yüksel Kalkan G, Gür M, Baykan AO, Uçar H, Elbasan Z, Şahin DY, et al. Mean platelet volume is associated with aortic intima-media thickness in patients without clinical manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(9):753-8.
- [9] Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):415-22.
- [10] Korkmaz L, Korkmaz AA, Akyüz AR, Ağaç MT, Acar Z, Kırış A, et al. Association between mean platelet volume and coronary artery calcification in patients without overt cardiovascular disease: an observational study. *Anatol J Cardiol.* 2012;12(1):35-9.
- [11] Aşkın L, Çetin M, Türkmen S, Taşolar H, Aktürk E. The relationship between monocyte/high-density lipoprotein ratio and Selvester QRS score in patients with STEMI. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(4):260-7.
- [12] Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(2):149-54.
- [13] Onat A. High density lipoprotein cholesterol in coronary artery patients: is it as low as expected? *Anatol J Cardiol.* 2006;6(1):92-3.
- [14] Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5698931.
- [15] Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(8):1619-25.
- [16] Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(5):476-82.
- [17] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
- [18] Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999;30(9):1751-8.
- [19] Kuyumcu A, Kuyumcu MS. Akdeniz Diyeti ve Karotis Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2019;10(2):99-104.
- [20] Pafili K, Penlioglou T, Mikhailidis DP, Papanas N. Mean platelet volume and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(4):390-8.
- [21] Vivekananthan DP, Patel VB, Moliterno DJ. Glycoprotein IIb/IIIa antagonism and fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2002;15(2):131-9.
- [22] Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992;39(2):110-27.
- [23] Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Hirahara C, Morimoto T, et al. Relationship between platelet indexes and coronary angiographic findings in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35(5):376-9.

- [24] Celebi OO, Canbay A, Celebi S, Sahin D, Aydođdu S, Diker E. The effect of admission mean platelet volume on TIMI frame count measured after fibrinolytic therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37(5):307-11.
- [25] Karakaş MS, Altekin RE, Baktır AO, Küçük M, Cilli A, Yalçınkaya S. Association between mean platelet volume and severity of disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome without risk factors for cardiovascular disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(1):14-20.
- [26] Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, Sari I, Erer B, et al. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(6):363-7.
- [27] Demirkol S, Balta Ş, Arslan Z, Küçük U, Ünlü M. Noninvasive markers such as mean platelet volume in clinical practice. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(6):575.
- [28] Varol E. Decreased mean platelet volume in Gilbert's syndrome: role of oxidative stress. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(6):673.
- [29] Varol E, Akcay S, Icli A, Yucel H, Ozkan E, Erdogan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;45(1):67-72.
- [30] Moghadam RH, Shahmohammadi A, Asgari N, Azizi K, Mansour SM, Roozbahani M. Comparison of mean platelet volume levels in coronary artery ectasia and healthy people: systematic review and meta-analysis. *Blood Res.* 2018;53(4):269-75.
- [31] Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu AB, Erge DO, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(2):104-7.
- [32] Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, Bao S, Drummond GR, Rye KA, et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2005;111(12):1543-50.
- [33] Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL, Kane JP. Binding of transition metals by apolipoprotein A-I-containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(15):6993-7.

Kadınların Kaygı Düzeyleri ve Stres ile Baş Etme Yöntemlerinin İncelenmesi

Anxiety Levels of Women and Examining of Their Coping Methods

Zekiye KARAÇAM¹ , Ayşegül DÖNMEZ² , Hilal DOĞAN³ , Halime ÜSTÜNDAĞ⁴ 

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Aydın

²İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İzmir

³Ağabey Sağlıkkevi, Uşak Eşme İlçe Sağlık Müdürlüğü, Uşak

⁴Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Aydın

Ö Z E T

Amaç: Kadınların kaygı düzeyleri ve stres ile baş etme tekniklerini incelemek amaçlanmıştır. **Materyal-Metot:** Çalışma, karma yöntem (kantitatif ve kalitatif yöntemlerin birlikte kullanılması) ile Şubat-Aralık 2018 tarihleri arasında, Aydın il merkezindeki, 1, 11, 12, 14, 22 nolu Aile Sağlığı Merkezleri'nde yapılmıştır. Çalışmanın kantitatif bölümü gelişigüzel örnekleme yöntemi ile belirlenen 120 kadın katılmıştır. Kalitatif bölümü ise amaçlı örnekleme yöntemi ile belirlenmiş olan 21 kadının katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada veriler kadınları tanıtan bilgi formu, Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği ve yarı yapılandırılmış görüşme formu ile toplanmıştır. Kalitatif veriler içerik analizi yöntemi ile, kantitatif verilerin analizinde ise tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. **Bulgular:** Kadınların yaş ortalaması 37,57±10,91, eğitim durumları; üniversite (%43,3) ve lise (%30,8) mezunu olarak saptanmıştır. Çalışmanın kantitatif bölümünde kadınların; sürekli kaygı düzeyleri yüksek (%58,3) ve hafif (%18,3) oranlarında bulunduğu belirlenmiştir. Kadınların derinlemesine görüşme sırasındaki ifadeleri ile elde edilen verilerin sonuçları, stres ile baş etmek için kullandıkları teknikler; tedavi alma, paylaşma, uzaklaşma, ağlama, olumlu düşünce geliştirme ve fiziksel aktivite ve alt temaları altında sunulmuştur. Bu kadınların çoğunluğu kullandıkları teknik/tekniklerde kaygıları ile baş etmede başarılı ve diğerleri de kısmen başarılı ve başarısız bulduklarını ifade etmişlerdir. **Sonuç:** Bu araştırmada kadınların çoğunluğunun çeşitli düzeylerde durumluk ve sürekli kaygı yaşadıkları belirlenmiş olup bu sorunlarla başetmeye çalışırken birden çok yöntem kullandıkları ve genellikle de kendilerini başarılı bulduklarını ifade etmişlerdir. Kadınların kaygı ile baş etmede faydalanabilecekleri kişisel teknikleri bulmaları ve kullanmaları hakkında desteklenerek kadın sağlığının korunmasına katkı sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Kaygı, Baş Etme, Kadın Sağlığı, Ebelik, Bakım

Alınış / Received: 15.01.2021 Kabul / Accepted: 02.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: It is aimed to examine women's anxiety levels and stress coping techniques. **Material-Method:** The study was conducted with a mixed method (using quantitative and qualitative methods together) between February-December 2018, Family Health Centers numbered 1, 11, 12, 14, 22 in Aydın city center. In the quantitative part of the study, 120 women who were determined by random sampling method participated. The qualitative part was carried out with the participation of 21 women who were determined by purposeful sampling method. In the study, the data were collected with an information form introducing women, State-Trait Anxiety Scale, and semi-structured interview form. Qualitative data were used with content analysis method, and descriptive statistics were used in quantitative data analysis. **Results:** The average age of the women was 37.57±10.91, educational situations; university (43.3%) and high school (30.8%) graduates. In the quantitative part of the study, women; trait anxiety levels were found to be high (58.3%) and mild (18.3%). The statements of women during the in-depth interview the results of the data obtained, it is presented under the subthemes of receiving treatment, sharing, alienation, crying, developing positive thinking and physical activity. **Conclusion:** The results of this study were determined that the majority of women experienced various levels of state and trait anxiety, used multiple different methods of coping, and generally stated that they found themselves successful. It can contribute to the protection of women's health by supporting women to find and use personal techniques that they can benefit from in coping with anxiety.

Keywords: Anxiety, Coping, Women's Health, Midwifery, Care



1. Giriş

Stres, en genel anlamı ile vücudun fonksiyonları ile çevresi arasındaki yaşanan çatışma sonucunda fizyolojik sistemlerde beliren bir savunma olarak değerlendirilir (1). Stres kavramı, çevredeki tehdit edici olaylara, kavramlara karşı, aşırı ve istenmeyen uyarılar ile bireyde gelişen fizyolojik ve psikolojik tepkileri ifade etmek için de kullanılmaktadır (2-5). Stres, birey için güçlü bir gerginlik ve kaygı kaynağı oluşturabilir, organizmada olumsuz etkiler yaratarak, bireyin çevresi ile iletişim problemleri, fiziksel ve ruhsal rahatsızlıklar yaşamasına neden olabilir (6,7), çalışma verimi ve yaşam kalitesi azalabilir (2). Kaygının kadında strese reaksiyon sonucunda, aşırı enerjiye karşı oluşan psikolojik bir tepki olması nedeni ile ülkemizde birçok kişinin, stres ve kaygı kavramlarını birbirleri ile karıştırdığı bilinmektedir (8). Bu nedenle bu çalışmanın amacı, kadınların kaygı düzeyleri ve kaygı düzeyi yüksek olan kadınların stres ile baş etme yöntemlerinin incelenmesi şeklinde düzenlenmiştir.

Kadınlar yaşamları süresince çok sayıda günlük (ev işlerinin aksamaması vb.) gelişimsel (adölesan, menopoz vb.) ve durumsal (gebelik, doğum, ciddi hastalık vb.) stres yaratan duruma karşı karşıya gelmektedirler (7, 9, 10). Kadınların tüm bu stresli durumlarla baş edebilmek için etkili yöntemleri geliştirmeleri ve kullanmaları gerekmektedir. Kullanılan yöntemler etkisiz olduğunda, kadının fiziksel ve ruhsal sağlığının yanında, iş ve aile yaşamı ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenebilir. Bu kapsamda kadınların stres ile baş etmede kullandıkları yöntemlerin durumu ve kapsamı daha fazla araştırılması gereken bir konudur.

Yoğun ve uzun süreli stres, bireyin zihinsel faaliyetlerinde değişiklik, diğer insanlarla olan etkileşiminde bozulma, öğrenme ve problem çözme yeteneklerinde zayıflama meydana gelmektedir (6). Ancak stresin olumsuz etkilerinin yanında, gelişen gerilim ve zorlanmanın bireyi, yeni amaçlar belirleme ve bu amaçlara ulaşmaya çalışma konusunda harekete geçirmek gibi olumlu etkileri de bulunmaktadır (2).

Ebe ve hemşirelerin kadınların stres ile baş etmede kullandığı yöntemleri saptama, kullanılan yöntemin etkinliğini değerlendirme, baş edemediği durumlarda yeni baş etme yöntemlerini öğretme ve destekleme görevleri bulunmaktadır (11). Çoğu uluslararası olmak üzere güncel literatürde, stres, ilişkili durumlar (4,9) ve kullanılan baş etme yöntemleri (5,10-12) ile ilgili çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Ancak, kadınların stres ile baş etmede kullandıkları yöntemler ve başarı durumları konusunda kültürel özelliklerimizi de yansıtacak daha fazla bilgiye gereksinim bulunmaktadır. Bu çalışmada kadınların bu konudaki deneyimlerinin açığa çıkarılması hedeflenmiştir. Elde edilen bilgiler kadınların stres ile baş etme yöntemlerinin geliştirilmesine ve bu konudaki mevcut literatüre katkı sağlayabilir.

Araştırmanın amacı ve araştırma soruları

Çalışmada, kadınların kaygı düzeyleri ve kaygı düzeyi yüksek olan kadınların stres ile baş etme yöntemlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırma soruları;

- ✓ Kadınların durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri nasıldır?
- ✓ Kadınlarda stres yaratan durumlar nelerdir?
- ✓ Kadınların stres ile baş etmek için kullandıkları yöntemler nelerdir ve nasıldır?
- ✓ Kadınların stres ile baş etmede kullandıkları yöntemlerin başarı durumları nasıldır?

2. Materyal-Metot

Bu çalışmada, kadınların yaşadıkları kaygı düzeyleri ve stres ile baş etme yöntemleri karma metod (mixed research design) desenlerinden yakınsayan paralel desen ile incelenmiştir. Yakınsayan paralel desende, araştırmacı, kalitatif ve kantitatif aşamalarını eş zamanlı olarak uygulayabilir, yöntemlere eşit öncelik verir, çözümlenmede ayrı tutar ve genel yorumlama sırasında sonuçları birleştirebilir (14). Bu nedenle kantitatif veriler anket tekniği ve nitel veriler bireysel derinlemesine görüşme tekniği ile elde edilmiştir. Kalitatif ve kantitatif araştırma yöntemlerinin beraber kullanıldığı karma yöntemde, aynı araştırma sorusuna farklı araştırma yöntem ve teknikleri ile cevap aranmaktadır. Bu metodla, yöntemlerin birlikte kullanılması, her iki yöntemin de avantajlarını artırmakta ve dezavantajlarını azaltmaktadır (14,15).

Tablo 1. Kadınların sosyo - demografik özellikleri (n=120).

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş, Ort: 37,57±10,91; Min:18; Max:70		
Eğitim durumu		
İlkokul	17	14,2
Ortaokul	14	11,7
Lise	37	30,8
Ön lisans/lisans /lisansüstü	52	43,3
Eşlerinin yaş ort: 42.30±9.97; Min:19; Max:72		
Eşlerinin eğitim durumu (n=89)		
İlkokul/Ortaokul	27	30,3
Lise	26	29,2
Ön lisans/lisans/lisansüstü	36	40,5
İkamet edilen yer		
İl Merkezi	114	95,0
İlçe Merkezi (n=4) ve Köy (n=2)	6	5,0
Çalışma durumu		
Ev hanımı	65	54,2
Gelir getiren bir işte çalışan	55	45,8
Algılanan gelir düzeyi		
Gelir-gidere göre düşük	59	49,2
Gelir-gider birbirine eşit	43	35,8
Gelir-giderden fazla	18	15,0
Sağlık güvencesi		
Olmayan	14	11,7
Olan	106	88,3
Medeni durum		
Evli*	86	71,6
Bekâr	26	21,7
Boşanmış/ayrı yaşıyor	8	6,6
Aile tipi		
Çekirdek	116	96,7
Geniş	4	3,3
Son zamanlarda kendisinin ya da ailesinin hayatını etkileyebilecek bir durumla karşılaşma		
Evet	32	26,7
Hayır	88	73,3

* SS:Standart Sapma; µ:Bu grupta yer alan bir kadının resmi nikâhı yoktu.

Çalışma Grubu

Araştırma Şubat-Aralık 2018 tarihleri arasında, Aydın il merkezindeki, 1, 11, 12, 14, 22 nolu Aile Sağlığı Merkezleri, sağlık hizmeti almak üzere gelen kadınlar ile yapılmıştır. Araştırmanın evreni, 2018 yılında, Aydın il merkezindeki, 1, 11, 12, 14, 22 nolu Aile Sağlığı Merkezleri, sağlık hizmet almak için başvuran kadınlar oluşturmuştur, ancak bu konuda sayısal bir değer elde edilememiştir. Araştırmanın kantitatif bölümü gelişigüzel örnekleme yöntemi ile belirlenen 120 kadının katılımı ile yapılmıştır.

Bu bölüme alınabilecek en az birey sayısı Denizli'de kadınlar ile Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği kullanılarak yapılan bir araştırmadan yararlanarak yapılmıştır (16). Bu çalışmanın verilerine dayanarak G*Power 3.1.9.2 ile power: 0,95, $\alpha=0,05$ ve örneklem hacmi; 340 alınarak yapılan analizde effect size: 0,18 sonucu elde edilmiştir. Bu araştırma örnekleme enaz katılımcı sayısı; G*Power 3.1.9.2 ile effect size: 0,30, $\alpha=0,05$ ve power: 0,95 alınarak hesaplanmış ve 111 olarak bulunmuştur. Araştırmanın kantitatif bölümüne, olası vaka kayıpları değerlendirilerek, 120 kadın dahil edilmiştir.

Araştırmanın kalitatif bölümüne amaçlı örnekleme yöntemi ile saptanan 21 kadın alınmıştır. Literatürde, kalitatif araştırmaların örneklem sayısı, araştırma sorularına verilen yanıtların tekrarlamaya başlaması ile belirlenebileceği (17) ve çoğunlukla 5–25 bireyin yeterli olabileceği (18) bildirilmektedir.

Araştırmaya katılan kadınların yaş ortalamasının 37,57±10,91 (aralık:18-70) ve eğitim durumlarının daha çok lise (%30,8) ve ön lisans / lisans / lisansüstü (%43,3) düzeyinde olduğu bulunmuştur. Kadınların eşlerinin yaş ortalaması ise %42,30±9,97 (aralık:19-72) ve eğitim durumlarını da %30,3'ünün ilkokul/ortaokul, %29,2'sinin lise ve %40,5'inin ön lisans/lisans/lisansüstü düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Kadınların %95,0'nının il merkezinde ikamet ettiği, %45,8'inin gelir getiren işte çalıştığı ve %49,9'unun gelir durumunun gidere göre düşük olduğu saptanmıştır.

Kadınlarda %88,3'nün sağlık güvencesinin bulunduğu %3,3'ünün geniş ailede yaşadığı ve %6,6'sının da eşinden boşanmış ya da ayrı yaşıyor olduğu görülmüştür.

Ayrıca kadınların %26,7'si son zamanlarda kendisinin ya da ailesinin hayatını etkileyebilecek önemli bir durumla karşılaştığını bildirmişlerdir (Tablo 1). Kadınların obstetrik özelliklerine ilişkin verileri %34,9'unun 3-6 kez gebe kaldığı, %41,7'sinin iki kez canlı doğum yaptığı, %20,0'ının bir kez düşük yaptığı, %27,8'inin bir kez küretaj olduğu ve %5,5'inin bir kez ölü doğum yaptığı görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Kadınların obstetrik öyküleri*

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik Sayısı (n=90)		
1	15	12,5
2	33	27,5
3-6	42	34,9
Kaç kez canlı doğum yaptığı (n=90)		
1	28	23,3
2	50	41,7
3-4	14	10,0
Kaç kez düşük yaptığı (n=90)		
1	18	20,0
2	3	3,3
3	1	1,1
Kaç kez küretaj olduğu (n=90)		
1	25	27,8
2	5	5,6
3	3	3,3
Kaç kez ölü doğum yaptığı (n=90)		
1	5	5,5

*Bu tabloda gebelik öyküsü olan kadınlara ait verileri yer almaktadır.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verilerinin toplanmasında, nicel veriler için soru formu, "Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI-I, STAI-II)", nitel veriler için ise yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Verilerin toplanması yüz yüze görüşme (soru formunun doldurulması), kendini bildirim (STAI-I, STAI-II'nin doldurulması) ve yarı yapılandırılmış görüşme (nitel verilerin elde edilmesi) teknikleri ile sağlanmıştır.

Araştırmacıların konu hakkındaki literatüre dayalı olarak hazırladığı soru formu, kadınların tanıtıcı özelliklerini sorgulayan 17 sorudan oluşmaktadır. Yarı yapılandırılmış görüşme formu ise kadınların karşılaştığı stresli durumları, stres ile baş etmek için kullandıkları yöntemleri ve bu yöntemlerin başarı durumlarını sorgulayan üç soru bulunmaktadır. Bu formların "kapsam geçerliliğini" sağlamak için kalitatif ve kantitatif araştırma konusunda deneyimi bulunan üç uzman görüşüne sunulmuş ve yapılan öneriler doğrultusunda gerekli düzenleme yapılmıştır. Bu formun düzenlenmesinden sonra görüşmenin standardizasyonu, anlaşılabilirliği ve uygulanabilirliğini geliştirmek sağlamak için 10 kadın ile ön uygulama yapılmış olup görüşme formunun son şekli oluşturulmuştur. Ön uygulama verileri analize dahil edilmemiştir.

Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri: Spielberger ve ark. (19) tarafından geliştirilmiştir ve 14 yaş üzerindeki bireylerde kaygıyı araştırmak amacı ile kullanılabilir. Ölçeğin Türkçe'ye adaptasyonu, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Öner ve Le Compte (20) yapmıştır. "Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri; yirmişer madde olmak üzere Durumluk Kaygı Ölçeği ve Sürekli Kaygı Ölçeği" şeklinde toplam kırk maddedir. "Durumluk Kaygı Ölçeği, bireyin belirli bir zamanda ve koşullarda kendini nasıl hissettiğini tanımlamasını, Sürekli Kaygı Ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini" belirtir. Bireylerin kendileri tarafından doldurulabilecekleri bir testtir. "Durumluk Kaygı Ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar bu tür yaşantıların şiddet derecesine göre (1)hiç, (2)biraz, (3)çok ve (4)tamamıyla" sıklıklarından birisi işaretlenerek yanıtlanır. Sürekli Kaygı Ölçeği maddeleri "duygu ya da davranışlar ise sıklık derecesine göre (1)hemen hiçbir zaman, (2)bazen, (3)çok zaman ve (4)hemen her zaman" olarak işaretlenir. Ölçeklerin yanıtlanması gereken seçenek sayısı dörder adettir ve her seçeneğin ağırlık değeri 1 ile 4 arasındadır. Ölçekler 20'şer maddeden oluştuğundan dolayı her ölçekten alınabilecek toplam puan 20-80 aralığında olabilmektedir. Ölçeklerde iki ayrı madde bulunmaktadır. Bu maddeler "(1)doğrudan ya da düz ve (2)tersine dönmüş maddeler" başlığında incelenir. Doğrudan maddelerde "(4)değerindeki yanıtlar kaygının yüksek olduğunu" açıklar. Tersine dönmüş başlığında ise, "(1)değerindeki yanıtlar yüksek kaygıyı, (4) değerindekiler düşük kaygıyı" ifade eder.

Durumluk Kaygı Ölçeği'nde on tane tersine dönmüş ifade bulunmaktadır (1.2.5.8.10.11.15.16.19.20. maddeler). "Sürekli Kaygı Ölçeği"nde ise tersine dönmüş maddeler yedi tanedir (21.26.27.30.33.36.39. maddeler). Puanlar "20 ile 80 arasında değişmektedir, 36 ve daha düşük puan kaygının olmadığını, 37-42 hafif kaygıyı, 43 ve üstü puan ise yüksek kaygıyı" gösterir. Durumluk ve sürekli kaygı puanlarının yüksek olması, yüksek anksiyete düzeyi olduğunu göstermekte olup, 60 puanın üstünde olan bireylerin profesyonel yardım ihtiyacı olduğu ifade edilmektedir. Bu araştırmada kullanılan ölçekler ülkemizde bu alanda yapılan birçok çalışmada kullanılmıştır (21-24).

Tablo 3. Kadınların durumluk ve sürekli kaygı envanteri puan ortalamaları ve kaygı düzeyleri (n=120)

Veriler	Ortalama
Durumluk Kaygı Envanteri puan ortalamaları±SS (Min-Max)	37,96±10,35 (20-76)
Sürekli Kaygı Envanteri puan ortalamaları±SS (Min-Max)	43,46±9,49 (22-69)
Durumluk kaygı durumu, n(%)	
Kaygı yok (20-36 puan)	54 (45,0)
Hafif kaygı (37-42 puan)	28 (23,3)
Yüksek kaygı (43-80 puan)	38 (31,7)
Sürekli kaygı durumu, n(%)	
Kaygı yok (20-36 puan)	28 (23,3)
Hafif kaygı (37-42 puan)	22 (18,3)
Yüksek kaygı (43-80 puan)	70 (58,3)
Genel durum, n(%)	
Profesyonel yardıma ihtiyacı olan (60'ın üstünde puanı olan)	102 (15,0)
Olmayan	18 (85,0)

Verilerin toplanması

Verilerin toplanmasında kadınlara araştırma hakkında açıklama yapılmıştır. Çalışmaya katılımı kabul eden kadınların yazılı olarak onamları alınmış ve soru formu yüz-yüze görüşme yapılarak doldurulmuştur. Ardından kadınlara *Durumluk ve Sürekli Anksiyete Ölçeği* konusunda bilgi verilmiş ve ölçeğin doldurulması sağlanmıştır. Daha sonra kadınların ölçek puanları hesaplanmış ve farklı düzeydeki kaygı puanları ve eğitim durumlarına (ilkokul, ortaokul, lise, üniversite) göre maksimum çeşitlilik sağlanacak biçimde kadınlar tespit edilmiş ve yarı yapılandırılmış görüşme yöntemi ile görüşme yapılarak nitel veriler elde edilmiştir.

Araştırma verileri, niteliksel ve niceliksel araştırmalar konusunda deneyimi olan birinci ve ikinci araştırmacıların denetiminde, ebelik lisans eğitimi dördüncü sınıfında olan iki öğrenci tarafından toplanmıştır. Araştırmacılar kadın-doğum ve gebelik alanındaki derslerini başarı ile tamamlamış, görüşme ve iletişim konusunda başarılıdırlar. Bu durum kadınlar ile görüşmede kolaylık oluşturabilir. Görüşme sırasında kadınların mahremiyetlerini sağlamak için görüşmeler kadınların uygunluğuna göre eğitim odasında yapılmıştır ve ses kayıt cihazı kullanılarak kayıt altına alınmıştır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Verilerin toplanabilmesi için Aydın İl Sağlık Müdürlüğü'nden izin (Tarih ve sayı: 14.02.2018 ve 33054732-605,01-E.1648) ve araştırma protokolü ile ilgili olarak da Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul oluru (Protokol no:2018/58) alınmıştır. Araştırmaya katılan kadınlara araştırma ile ilgili açıklama yapılarak hem sözlü hem de yazılı onamları kayıt altına alınmıştır.

Geçerlik-güvenirlilik

Nitel araştırma sonuçlarının inandırıcılığı veya kalitesi açısından en önemli ölçütler geçerlik ve güvenirligidir (15). Bu araştırmada güvenirliliği geliştirmek için verilerin elde edilmesi ve araştırma raporunun hazırlanmasında "Bir Karma Yöntem Çalışmasının Özelliklerini İncelemek İçin Kontrol Listesinden" yararlanılmıştır (14). Araştırmanın iç güvenirliliği "tutarlık incelemesi" ile sağlanmıştır. Üç uzman tarafından gerçekleştirilen teyit incelemesinde kodlamaların tutarlılık durumları değerlendirilmiş

ve uyuşum yüzdesi (%92,4) hesaplanarak dış güvenilirlik sağlanmıştır. Literatürde güvenilirlik hesaplamasında uyuşum oranı yeterliliği %80 olarak kabul edilmektedir (18).

Bu araştırmada, dış geçerliğin (aktarılabirlik) önemi gereği verilerin nereden ve nasıl elde edildiği, analiz süreci ve sonuçlara nasıl ulaşıldığı ve bu süreçte yapılan tüm işlemler ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. Araştırmada iç geçerliğin (inandırıcılık) sağlanması ise uzun süreli etkileşim, uzman incelemesi ve katılımcı teyidi ile yapılmıştır. Bu bilgilere dayalı olarak araştırma sonuçlarının güvenilir olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca araştırmanın ham verileri, diğer araştırmacıların talep etmesi durumunda paylaşılacak üzere saklanmıştır.

Verilerin Analizi

Kantitatif olarak elde edilen veriler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi'nde bulunan "Statistical Package for the Social Sciences Version 18,0 (SPSS Inc., IL, USA)" programı ile analiz edilmiştir. Bu kantitatif veriler tanımlayıcı istatistikler (ortalama-sayı-yüzde-vb) kullanılarak analiz yapılmıştır.

Kalitatif verilerin analizinde ise betimsel-içerik analizi kullanılmıştır. Betimsel analizde, bulgular araştırma soruları doğrultusunda özetlenir. İçerik analizi verilerin azaltılması, sunumu ve sonuç çıkarma-doğrulama temelinde; kodların belirlenmesi (15), ardından temaların oluşturulması, sıralanması ve en son olarak alt problemlerle bu temaların ilişkilendirilmesidir (25). İçerik analizi için kadınların kaygı düzeyleri ve kaygı düzeyi yüksek olan kadınların stres ile baş etme yöntemlerinden toplanan veriler tema, alt tema ve kod sırası ile verilmiştir. Araştırmada elde edilen verilerin çözümlenmesinde tümevarımcı analiz yaklaşımı kullanılmıştır. Tümevarımcı analizde kodlama yapılarak verilerin altında yatan kavramlar ile bu kavramlar arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla yapılmaktadır (15). Bu araştırmada verilerin analizi doğrultusunda kodlar, alt temalar, temalar birbiriyle ilişkilendirilmiş ve birleştirilmiştir. Verilen bulguların ve görüşme ifadelerinden alıntılarını seçimi, açıklayıcılık, çarpıcılık, çeşitlilik ve uç örnek ölçütlerine göre belirlenmiştir ve benzer araştırma sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen kodlar, araştırma sorularına uygun biçimde üç tema ve 14 alt tema altında toplanmıştır (Tablo 4). Bu araştırmada katılımcıların görüşleri isimleri verilmeden kadınlar için "K" ve bir rakam ile kodlanarak (K1, K2, K3... v.b.) aktarılmıştır.

3. Bulgular

Kadınların Durumluk Kaygı Envanteri puan ortalaması $37,96 \pm 10,35$ (aralık:20-76) ve Sürekli Kaygı Envanteri puan ortalaması $43,46 \pm 9,49$ (aralık:22-69) olarak belirlenmiştir. Araştırmada kadınların %45'inde durumluk kaygılarının olmadığı, %23,3'ünde hafif ve 31,7'sinde yüksek düzeyde kaygılı oldukları saptanmıştır. Yine kadınların %23,3'ünde sürekli kaygılarının olmadığı, %18,3'ünde hafif ve %58,3'ünde yüksek düzeyde sürekli kaygılı oldukları belirlenmiştir. Kadınların %15,0'inin genel durumlarında profesyonel yardıma ihtiyacı (60 üstünde puanı alanlar) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Kaygısı olmayan, hafif ve yüksek olan kadınlar ile yapılan derinlemesine görüşmede elde edilen verilerin analizi sonucunda üç tema elde edilmiştir. Birinci tema "stres yaratan durumlar" olup, "ailevi sorunlar, iş ve parasal sorunlar, sağlık problemleri, kayıp ve günlük durumlar" şeklinde beş alt temadan oluşmuştur. Bu alt temalara ilişkin başlangıç kodları Tablo 4'de verilmiştir. Kadınların bu konudaki bazı ifadeleri şunlardır:

"Çocuklarım ve maddiyat (K3), boşanma, iki çocuğumun babasının alkol bağımlılığı ve sorumsuzluğu yüzünden önemsememesi" (K4), "çok fazla stresle karşılaşmadım, iş yeri değişikliğinde veya bir yakınıma kaybettiğimde stres yaşıyorum (K9), ülkede ki günlük yaşanan haberler, olumsuzluklar, trafik (K13), hastalık ve çocuğumun eğitimi (K17), eşimim sağlığını kaybetmesi (K19)".

Çalışmanın ikinci teması "kadınların stres ile baş etme için kullandıkları yöntemler" "fiziksel aktivite, olumlu düşünce geliştirme, uzaklaşma, paylaşma, ağlama ve tedavi alma" alt temalarından oluşmuştur (Tablo 4). Kadınların, konuya ilişkin görüşlerinden bazı alıntılar şöyledir;

"Uzak dururum sessiz kalırım (K2), dışarı çıkarım arkadaşlarımla konuşurum vaktimi iyi geçirmeye çalışırım (K3), bekleme, nefes egzersizi, geriye sayma, olayı erteleyip tekrar düşünüyorum (K9), benden daha kötü durumda olan insanları düşünürüm (K14), derin derin nefes almak, yürüyüş yapmak, ağlamak ve en yakınımda ki insanlarla paylaşmak (K16), eşimle ve yakınlarımla paylaştım, yardımları oldu (K18).

Bu araştırmanın üçüncü temasını "kadınların stres ile baş etmede kullandıkları yöntemlerin etkinliği" oluşturmuştur. Bu tema altında "başarılı, kısmen başarılı ve başarısız" alt temaları yer almaktadır (Tablo 4). Bazı kadınların bu konudaki ifadeleri şunlardır;

"Tüm yaşamış olduğum olumsuzluklara rağmen gayet başarılı buluyorum (K4), bayağı başarılı buluyorum (K14), biraz %40 diyebiliriz başarı için (K5), orta düzeyde görüyorum kendimi (K19), fazla başarılı sayıldığım söylenemez (K17), hak etmediğimi düşünüyorum, yöntemimin çok başarılı olduğunu düşünmüyorum (K18).

Tablo 4. Kadınların tanımladığı stres yaratan durumlar, stres ile baş etmek için kullandıkları yöntemler ve bu yöntemlerin etkinliği ile ilgili verileri (n=21)

Temalar	Alt temalar	Başlangıç Kodları
Stres yaratan durumlar	Ailevi sorunlar	Evlilik öncesi stresi (n=1), boşanma (n=1), aile sorunları (n=1), eş farklı şehirde yaşama (n=1) Çocuklar (n=1), çocukların ergenliği (n=1), çocuğumun eğitimi (n=1)
	İş ve parasal sorunlar	Maddiyat (n=1) İş durumu (n=1), iş yeri değişikliği (n=1), çocukların işsizliği (n=1), iş ortamdaki sorunlar (n=1), isteğim dışında tayin (n=1)
	Sağlık problemleri	Eşin alkol bağımlılığı (n=1), hastalık (n=2), bebekte aşırı bilirübin yükselmesi (n=1), anne-babanın sağlığı ile uğraşma (n=1), arkadaşın ruhsal rahatsızlığı (n=1), eşin sağlığını kaybetmesi (n=1), kilo (n=1), ani patlama (n=1)
	Kayıp	Anne-baba ölümü (n=1), yakının kaybı (n=1)
	Günlük durumlar	Sınav stresi (n=1), günlük haberler (n=1), olumsuzluklar (n=1), trafik (n=1), umursanmama (n=1), tartışmalar (n=1), manevi sıkıntı (n=1)
	Stres ile baş etmede kullanılan yöntemler	Fiziksel aktivite
Uzaklaşma		Yalnız kalma (n=3), uzak dururum (n=2), bekleme (n=2), uzaklaşma (n=1), sessiz kalırım (n=1)
Olumlu düşünce geliştirme		Psikolojik olarak kendini motive etme (n=2), pozitif düşünme (n=1), iyi vakit geçirmeye çalışma (n=1), sağlık dışındaki şeyleri dikkate almama (n=1), dua etmek (n=1), onların yerinde olsaydım ne yapardım diye düşünme (n=1), onların aynı şeyi düşünmesini sağları (n=1), daha kötü durumda olanları düşünme (n=1), hiçbir yöntem yok (n=1), yardım alamama (n=1)
Paylaşma		Yakınlar ile paylaşma (n=2), eşimle ile paylaşma (n=2), dostlar ile paylaşma (n=1), arkadaşlarla konuşma (n=1)
Ağlama		Ağlama (n=2)
Tedavi alma		Psikolojik tedavi (n=1)
Kullanılan yöntemlerin stres ile baş etmede etkinliği	Başarılı	Gayet başarılı buluyorum (n=3), başarılı buluyorum (n=3), iyi baş edebiliyorum (n=2), neredeyse tamamen diyebilirim (n=1), üstüne gider mutlaka çözerim ve kendimle gurur duyarım (n=1), 10 üzerinden 8 veriyorum (n=1), evet işe yarıyor (n=1), genelde olumlu (n=1)
	Kısmen başarılı	Biraz %40 diyebiliriz (n=1), başarılı buluyorum ama çok fazla değil (n=1), başarılı olduğum ve olamadığım zamanlarda oldu (n=1), orta düzeyde görüyorum kendimi (n=1)
	Başarısız	Olayın üstüne gitmem (n=1), fazla başarılı sayıldığım söylenemez (n=1), yöntemimin çok başarılı olduğunu düşünmüyorum (n=1), başarılı değilim ve olduğumu düşünmüyorum (n=1)

4. Tartışma

Karma yöntem kullanılarak kadınlardaki kaygı düzeyleri ve stresle başa çıkma yöntemlerini incelemek amacı ile yapılan bu çalışmanın kantitatif bölümü 120 ve kalitatif bölümü 21 kadın ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada kadınların kaygı yaratan durumlar yaşadığı, bu durumun bazı kadınlarda yüksek kaygı düzeyi ile strese neden olduğu sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca kadınların stres ile baş etmede kullandıkları yöntemlerle ilgili de sorunlarının olduğu sonucu belirlenmiştir. Araştırmada, kadınların kaygı durumları ve stres ile baş etmede kullandıkları yöntemlerle ilgili elde edilen verilerden “*stres yaratan durumlar, stres ile baş etmede kullanılan yöntemler ve kullanılan yöntemlerin stres ile baş etmede etkinliği*” temaları belirlenmiştir. Bu sonuçlar toplumsal özelliklerimizi yansıtacak biçimde kadınların kaygı deneyimleri ile ilgili önemli bilgileri ortaya koyma bakımından önemlidir ve kaygı düzeyi yüksek olan kadınlara yönelik sunulan sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi ve sunumuna yarar sağlayabilir.

Çalışmada kadınların Durumluk Kaygı Envanteri puan ortalamasının 37,96 daha önce yapılan çalışmalara (sırası ile 41,9; 43,57; 33; 42,4; 41,6) yakın olduğu görülmüştür (23,26-29). Araştırma sonuçlarında verilen oranlardaki farklılıklar incelenen örneklemdeki kadınların sosyo-demografik özellikleri, yaşadığı bölge ya da var olan başka sağlık sorunları ile ilişkili olabilir.

Bu araştırmada kadınların Sürekli Kaygı Envanteri puan ortalamasının (43,46) literatür yer alan bazı araştırma sonuçlarına benzer iken (43,7 ve 44,82;) (22,24), bazılarında daha düşük olduğu (52,97 ve 50,69) belirlenmiştir (23,30).

Bu sonuçlar sağlık kurumlarından hizmet almak için başvuranlarda yüksek düzeyde sürekli kaygı yaşandığını göstermektedir. Ebelerin hizmet sunumlarını planlarken, kadınların ve yakınlarının kaygılarını göz önünde bulundurmaları kaygıların azaltılması ve giderilmesi bakımından önemlidir.

Bu araştırmada kadınların önemli bir bölümünün (%15,0) profesyonel yardıma ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç kadın ruh sağlığı ile ilgili daha önce yapılan bir çalışmada psikiyatriste başvuracağını belirtenlerin oranı (%15,5) ile benzerlik göstermektedir (31). Covid-19 pandemi döneminde çoğunluğunu kadınların oluşturduğu (%80,8) sağlık personeli ile yapılan bir başka çalışmada da psikolojik destek alanların oranının oldukça düşük (%5,1) olduğu bildirilmiştir (21). Bu sonuçlara göre kadınların önemli bir bölümünün profesyonel desteğe gereksinimi olmasına rağmen, yardım almadıkları söylenebilir.

Çalışmanın birinci teması olan “*stres yaratan durumlar*”da kadınların çoğunluğunun sağlık problemleri, iş ve parasal kaynaklı sorunlarının olduğu belirlenmiştir. İnfertilite hastaları ile yapılan bir araştırmada da gelir düzeyi düşük olan kadınların kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (32). Gebelerle yapılan bir çalışmada da ise herhangi bir sağlık sorunu olan kadınların daha fazla anksiyete yaşadıkları belirtilmiştir (33). Bir başka çalışmada da daha önce ameliyat olan hastaların anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Bu sonuçlar sağlık ve ekonomik sorunu olan kadınları kadınların daha fazla kaygı yaşadıklarını göstermesi bakımından değerlidir. Ebe, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarının hizmet sunumları sırasında bu durumları dikkate almaları gerekmektedir.

Bu araştırmada, “*stres ile baş etmede kullanılan yöntemler*” teması altında çoğu kadının fiziksel aktivite ve olumlu düşünce geliştirme gibi yöntemler kullandıkları belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada da yoğun bakımda çocuğu yatan annelerin “olumlu düşünmenin manevi destek sağladığını bildirdikleri ifade edilmiştir (34). Yine diğer çalışmalarda da sağlık personeli ve kadınların problem çözme odaklı başa çıkma yöntemlerini kullandıkları rapor edilmiştir (32,35). Bu sonuçlar sağlık personeli tarafından kadınlara bireye özel alternatif stres ile baş etme yöntemlerinin öğretilmesi ve destek sağlanmasının önemli olduğunu göstermesi bakımından değerlidir.

Bu araştırmada kadınların kaygıları ile baş etmede kullandıkları yöntemler ile kendilerini daha çok başarılı buldukları belirlenmiştir. Karaman’da boşanmış kadınlar ile yapılan bir çalışmada da kadınların çoğunluğunun (%90) karar verme yeteneğine güvendiği ifade ettikleri belirtilmiştir (36). Sağlık personeli ile yapılan bir başka çalışmada stres karşısında özgüvenli yaklaşımda buldukları bildirilmiştir (35). İzmir’de yapılan nitel bir çalışmada ise manevi duyguların çocuklarının hastalığı ile annelerine baş etmelerinde kendilerine yardım ettiği belirtilmiştir (34). Bu sonuçlara göre kadınların kaygıları ile baş etmede kullanabilecekleri yöntemler konusunda özgüven kazandırılarak güçlendirilmesinin oldukça önemli olduğu söylenebilir.

5. Sonuç

Bu çalışmada kadınların önemli bir bölümünün kaygı yaratan durumlar ile karşılaştıkları, sürekli ve durumluk kaygı yaşadıkları ve profesyonel yardıma gereksinimlerinin olduğu sonuçları elde edilmiştir. Yine bu çalışmada kadınlarda stres yaratan durumların sağlık problemleri, iş ve parasal kaynaklı olduğu, stres ile baş etmede fiziksel aktivite, olumlu düşünce geliştirme, uzaklaşma, paylaşma, ağlama ve tedavi alma gibi yöntemler kullandıkları ve bu sayede kaygıları ile baş etmede kendilerini başarılı olarak değerlendirdikleri sonuçlarına ulaşılmıştır.

Ebelerin ve diğer sağlık personelinin hizmet sunumu sırasında kadınların özgeçmişini detaylı bir şekilde sorgulamaları gerek öykülerini alırken gerekse de bakım sırasında stres olasılığını akılda bulundurmaları, kapsamlı değerlendirme yapmaları ve gereksinim durumunda sevk sistemleri dahil tüm girişimlere hazırlıklı olmaları önemlidir. Yerel yönetim ve sivil toplum kuruluşlarının, kadınların sağlık hizmeti sırasında karşılaşılabileceği kaygı ve stres konusunda toplumsal farkındalığın artırılması için, deneyime dayalı paylaşımların gerçekleştirilebileceği ortamlar sağlamaları ve akran eğitimleri yapmaları gerekmektedir. Sağlık çalışanları örgün ve yaygın eğitim programlarında kaygı ve stresin kadın sağlığı üzerine etkisi, önemi ve sonuçları konularına yer vererek toplumda konuya ilişkin farkındalık geliştirilmesine katkı sağlayabilirler. Sağlık yöneticileri ve politikacıları da sağlık hizmetleri sunumu sırasında ortaya çıkabilecek stres ve kaygıya neden olan etkenlerin giderilmesi ve/veya önlenmesini ya da azaltılmasını sağlayabilecek programlar oluşturabilir ve bu konulara ilişkin yasal düzenlemelerin yapılmasını sağlayabilirler. Ayrıca bu alandaki araştırmalara kaynak olabilecek ve toplumsal hizmet sunumunu geliştirebilecek daha geniş kapsamda kalitatif ve kantitatif araştırmaların gerçekleştirilmesinin sağlanması önerilebilir.

Kaynakça

- [1] Kaba İ. Stres, ruh sağlığı ve stres yönetimi: güncel bir gözden geçirme. Akademik Bakış Dergisi, Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler E-Dergisi. 2019; 72: 74-92.
- [2] Halipoğlu E, Radmard S. İlk ve ortaokul yöneticilerinin stres kaynaklarının ve stres yönetimi stillerinin incelenmesi. Elektronik Eğitim Bilimleri Dergisi. 2015; 4(7): 51-72.
- [3] Ayyıldız Y, Çelmece N, Şar AH. Healthcare employees' attitudes toward organizational commitment and overcoming stress in the health care organization. Sanitas Magisterium. 2017;3:5-16.
- [4] Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and post operative anxiety in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;4:1-54.
- [5] Kuster AT, Dalsbø TK, Luong Thanh BY, Agarwal A, Durand-Moreau QV, Kirkehei I. Computer-based versus in-person interventions for preventing and reducing stress in workers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;8(8):1-42.
- [6] Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, Godderis L. Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. Journal of psychosomatic research. 2017;92:34-44.
- [7] Miller BF, Seals DR, Hamilton KL. A view point on considering physiological principles to study stress resistance and resilience with aging. Ageing Research Reviews. 2017;38:1-5.
- [8] Şahin NH. Kadın Sağlığı ile ilgili Kavramlar. In: Ebeler ve Hemşirelere Yönelik Kadın Sağlığı ve Hastalıkları. Editör: Kızılkaya Beji N. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.; 2015.
- [9] Porcelli B, Pozza A, Bizzaroc N, Fagiolini A, Costantini M-C, Terzuoli L, Ferretti F. Association between stressful life events and auto immune diseases: A systematic review and meta-analysis of retrospective case-control studies. Auto immunity Reviews. 2016; 15:325-334.
- [10] Marc I, Toureche N, Ernst E, Hodnett ED, Blanchet C, Dodin S, Njoya MM. Mind-body interventions during pregnancy for preventing or treating women's anxiety. Cochrane Database of Systematic Reviews.2011;7(7).
- [11] Alzayyat A, Al-Gamal E. A review of the literature regarding stress among Nursing students during their clinical education. International Nursing Review. 2014;61:406-415.
- [12] Saeed SA, Antonacci DJ, Bloch RM. Exercise, yoga, and meditation for depressive and anxiety disorders. American Academy of Family Physicians. 2010;81(8):981-986.
- [13] Üstün E. Müzik eğitimi alan üniversite öğrencilerinin durumluk-sürekli kaygı düzeyleri, genel öz yeterlik ve stres kontrolü becerileri üzerine bir durum çalışması. Journal of Human Sciences. 2016;13(2):3529-41.
- [14] Dede Y, Demir SB. Karma Yöntem Araştırmaları Tasarımı ve Yürütülmesi. Anı Yayıncılık: 2015.
- [15] Yıldırım A, Şimşek H. Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri: 2016.
- [16] Çakmak E, Karaçam Z. The correlation between mothers' participation in infant care in the NICU and their anxiety and problem-solving skill levels in care giving. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(1):21-31.
- [17] Erdoğan S, Nahcivan N, Esin N. Hemşirelikte Araştırma, Süreç Kritik ve Uygulama. Dünya Tıp Kitabevi;2018.
- [18] Bütün M, Demir SB. Nitel Araştırma Yöntemleri. Siyasal Kitabevi;2016.
- [19] Spielberger CD, Gorsuch RC, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory California: Consulting Psychologists Press;1970.
- [20] Öner N, Le Compte A. Durumluk - Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. Boğaziçi Üniversitesi Yayını;1983.
- [21] Sakaoğlu HH, Orbatu D, Emiroğlu M, Çakır Ö. Covid-19 salgını sırasında sağlık çalışanlarında Spielberger durumluk ve sürekli kaygı düzeyi: Tepecik hastanesi örneği. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi.2020;30(Ek sayı):1-9.
- [22] Peker S, Çukurova İ, Baydur H, Yılmaz Emel. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi kliniğinde cerrahi tedavi için yatan hastaların ameliyat öncesi hasta öğrenim gereksinimi ve kaygı arasındaki ilişki. Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi.2016;26:79-91.
- [23] Başbakkal Z, Sönmez S, Şen S, Esenay F. 3-6 yaş grubu çocukların hastaneye yatışa karşı davranışsal tepkileri konusunda verilen eğitimin annelerin anksiyete düzeyi üzerine etkisinin incelenmesi. Anadolu ve Sağlık Bilimleri Dergisi.2010;59-65.
- [24] Yıldız D, Akbayrak N. Doğum sonrası primipar annelere verilen eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin bebek bakımı, kaygı düzeyleri ve annelik rolüne etkisi. Gülhane Tıp Dergisi.2014;56(1):36-41.
- [25] Altunay E, Burak A. Eğitim sisteminde değişimlerin ve reformların nitelikleri bağlamında okul yöneticilerinin görüşlerinin incelenmesi. Eğitim Yönetimi Araştırmaları (e-kitap). Pegem

- Akademi; 2017. [cited 2020 December 15]; p.49-64. Available from: http://eyk12.eyedder.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/eyk12_ekitap.pdf.
- [26] Yılmaz U, Timur S, Ege E. Hastanede çalışan ebe ve hemşirelerin çocuklarının bakımı hakkındaki endişeleri ve durumluk sürekli kaygı düzeylerinin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*.2010;63-73.
- [27] Sağır G, Kaya M, Eskiçırak HE, Kapusuz Ö, Kadioğulları AN. Spinal anestezi planlanan hastalarda görsel bilgilendirmenin preoperatif anksiyete üzerine etkisi. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*. 2012;40(5):274-278.
- [28] Arlı, SK. (2017). Ameliyat Öncesi Anksiyetenin APAIS ve STAI-I Ölçekleri İle Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2017;4(3):38-47.
- [29] Arslan S, Taylan S, Deniz S. Nöroşirürji hastalarının ameliyat öncesi anksiyete düzeyleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*.2017;20(1):17-21.
- [30] Atagün M, Atagün Z, Doğan S, Evren C, Yalçınkaya EY, Öneş K. Fibromiyalji olan kadın hastalarda cinsel işlev bozuklukları çocukluk çağı travmalarıyla ilişkilidir. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*.2013;14:200-9.
- [31] Arslantaş H, Dereboy İF, Aştı N, Pektekin Ç. Yetişkinlerde profesyonel psikolojik yardım arama tutumu ve bunu etkileyen faktörler. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.2011;12(1):17-23.
- [32] Altıntop İ, Kesgin B. İnfertilite tedavisi gören çiftlerin kaygı, psikolojik dayanıklılık düzeyleri ile başa çıkma stratejileri. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2018;11(55):755-768.
- [33] Bucak FK, Toker E, Asoğlu M. Terapötik abortus uygulanan kadınların durumluk sürekli anksiyete düzeyleri ve ilişkili faktörler. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*. 2018;5(4):256-263.
- [34] Uğurlu ES, Başbakkal Z. Yoğun Bakımda Yatan Çocuk Hastaların Annelerinin Manevi Bakım (Spritüel Bakım) Gereksinimleri. *J Turk Soc Intens Care*. 2013;11:17-24.
- [35] Sülemiş İ, Dönmez L. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Kadın Personelin Stresle Başa Çıkma Tarzları. *Akdeniz Tıp dergisi*. 2017;1:41-47.
- [36] Birol S, Temel V, Aydın E. Kadınların Boşanma Sonrası Yaşamlarının Psiko-Sosyal Açından İncelenmesi. *KMÜ Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi*. 2017;19(32):47-54.

Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit Hastalarında Anti-TNF Alfa Tedavi Öncesi Latent Tüberküloz Taramasında Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testinin Karşılaştırılması

Comparison of Tuberculin Skin Test and Interferon Gamma Release Test in Latent Tuberculosis Screening Before Anti-TNF Alpha Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis

Gonca DOĞRU^{1*}, Mehmet ŞAHİN²

¹Isparta Şehir Hastanesi, Isparta-Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta-Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) gibi iki farklı patofizyolojik yolağa sahip ve kullanılan immünsupresif tedavilerin farklı olduğu hastalıkta latent tüberküloz enfeksiyonu taraması (LTBE) için kullanılan tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testini (İGST) karşılaştırmayı amaçladık. **Materyal-Metod:** Çalışmaya 85 AS ve 75 RA hastası dahil edildi. Hastalık aktivasyonu nedeniyle biyolojik tedavi planlanan hastalara LTBE amaçlı TDT ve İGST yapıldı. TDT, Mantoux yöntemi kullanılarak uygulandı. İGST için dördüncü sürüm ve elisa temelli bir test olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanıldı. **Bulgular:** RA grubunda TDT 27 (%36) hastada pozitif, 48 (%64) hastada negatif olarak saptandı. TDT ile pozitif saptanan 27 hastanın QuantiFERON-TB gold testi ile 1 (%3,7) hasta belirsiz, 15 (%55,5) hasta negatif, 11 (%40,7) hasta pozitif olarak tespit edildi. Her iki testin RA hastalarında kappa değeri 0,440 tespit edildi ve orta uyumlu olarak değerlendirildi. AS grubunda ise TDT 44 (51,8) hastada pozitif, 41 (%48,2) hastada negatif olarak hesaplandı. TDT ile pozitif olarak tespit edilen 34 (%77,3) hasta QuantiFERON-TB gold testi ile negatif olarak değerlendirildi. İki testin AS hastalarında uyumu (kappa testi) düşük (0,184) olarak saptandı. **Sonuç:** TDT ve İGST' i birbiri ile uyumu yüksek olan testler değildir. Bu nedenle her ne kadar LTBE taramasında TDT öncelikli olarak önerilse de romatolojik hastalar gibi seçilmiş hasta gruplarında İGST öncelikli tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnterferon Gama Salınım testi, Tüberkülin Deri Testi, Tüberküloz

Alınış / Received: 19.01.2021 Kabul / Accepted: 11.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the tuberculin skin test (TST) and the interferon gamma release test (IGRT) for latent tuberculosis (LTBI) screening in patient with ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) that have two different pathophysiological pathways and the immunosuppressive therapies used. **Material-Method:** 85 AS and 75 RA patients were included in the study. TST and IGRT for LTBI were performed in patients who were planned biological therapy due to disease activation. TST was applied using the Mantoux method. QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) was used for IGRT, a fourth version and a ELISA-based test. **Results:** In the RA group, TST was positive in 27 (36%) patients and negative in 48 (64%) patients. In the QuantiFERON-TB gold test of 27 patients who were found to be positive with TST, 1 (3.7%) was uncertain, 15 (55.5%) patients were negative, and 11 (40.7%) patients were positive. The kappa value of both tests in RA patients was determined to be 0.440 and was considered to be moderate. In the AS group, TST was positive in 44 (51.8) patients and negative in 41 (48.2%) patients. In this group, 34 (77.3%) patients who were found to be positive by TST were evaluated as negative by the QuantiFERON-TB gold test. Agreement of the two tests in AS patients (kappa) was found to be low (0.184). **Conclusion:** TST and IGRT are not tests with high agreement with each other. Therefore, although TST is recommended primarily in LTBI screening, IGST may be preferred in selected patient groups such as rheumatologic patients.

Keywords: Interferon Gamma Release test, Tuberculin Skin Test, Tuberculosis



1. Giriş

Romatoid artrit (RA) ve spondiloartropati (SpA) toplumda sık görülen romatolojik hastalıklardır. RA, küçük eklem inflamasyonu ile giden sistemik bir hastalıktır ve prevalansı %0,5-1'dir (1). SpA ise daha çok aksiyel iskeleti tutar ve prevalansı toplumlar arası farklılıklar gösterir. Erkekleri kadınlara kıyasla 2-3 kat daha fazla etkilemektedir (2). Hastalıkların patogenezlerinin daha iyi açıklanması ile daha etkin tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Biyolojik tedavilerin RA ve SpA tedavisinde yerini alması ile gerek yapısal hasarın önlenmesi gerekse hastaların hayat kalitelerinin yükselmesine büyük katkı sağlamıştır. SpA ve RA tedavisinde sık kullanılan ve uzun süredir kullanımda olan infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab, sertolizumab gibi tümör nekroz faktörü (TNF)- α bloke edici ajanlar mevcuttur (3). TNF- α bloke edici ajanların RA ve SpA tedavisinde sunduğu bu devrime rağmen özellikle tüberküloz (TB) olmak üzere enfeksiyon sıklığında artışa neden olmaktadır. TNF- α sitokini *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı oluşturulan immünolojik cevapta önemli rol oynamaktadır. Hücre içi bakterinin öldürülmesi ve yayılmasını kısıtlayan gralünom oluşmasında önemli görevleri mevcuttur. TNF- α bloke edici ajanlar bu nedenle TB riskini artırmaktadır. RA gibi TNF- α bloke edici ajanların yanında diğer immünsupresif tedavilerin (metotreksat, leflunomid, steroid v.s) birlikte kullanıldığı durumlarda tek başına kullanıma göre risk yükselmektedir (4).

Türkiye'deki TB insidansı 100 binde 14 dür. TB basili ile karşılaşan insanların sadece bir kısmında enfeksiyon gelişmektedir. Enfeksiyon gelişenlerin %5'i primer ya da progresif primer hastalık, %95'i ise latent tüberküloz enfeksiyon (LTBE) şeklindedir. Latent enfeksiyonların ise sadece %5'inde reaktivasyon görülmektedir (5). TNF- α bloke edici ajan kullanımı ile reaktivasyon sıklığı ülkedeki TB görülme sıklığına göre değişkenlik göstermektedir. Reaktivasyon gelişen vakaların yarısından fazlası akciğer dışı TB şeklindedir. Ülkemizde anti TNF- α tedavisi kullanımının LTBE riskini 10-20 kat arttırdığı düşünülmektedir. Anti TNF- α tedavisi kesilmesi sonrası bile TB reaktivasyon riski devam etmektedir. Bu nedenle biyolojik tedavi özellikle TNF- α bloke edici ajanlar başlamadan önce gerek ulusal gerekse uluslararası dernekler tarafından latent tüberküloz taraması yapılması önerilmektedir (6,7). LTBE tarama ve tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte günlük pratikte tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) kullanılmaktadır. Kullanılan bu testler ile TB basiline karşı gelişen hücrel immünite cevabı değerlendirilir (8). Ülkemizde ilk test olarak TDT tercih edilmektedir. BCG aşısı olmayan hastalarda endurasyon 5 mm ve üzeri, olan hastalarda 10 mm ve üzeri pozitif olarak kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endurasyon 5 mm altında olan vakalarda 1-3 hafta sonra testin tekrar yapılması veya İGS yapılması önerilmektedir. Kortikosteroid ve immünsupresif tedavi kullanımı TDT de yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. İGST ise ilk tarama testi olarak kullanıldığında pozitif saptandığı durumlarda koruma tedavisi verilmektedir (6). Çalışmamızda ankilozan spondilit (AS) ve RA gibi iki farklı patofizyolojik yolağa sahip ve immünsupresif tedavilerin farklı kullanıldığı hastalıkta LTBE taraması için kullanılan TDT ve İGST testini karşılaştırmayı amaçladık.

2. Materyal ve Metod

Çalışmamıza, SpondyloArthritis International Society (ASAS) sınıflandırma kriterlerine göre AS tanısı konulan 85 hasta ve 2010 RA sınıflandırma kriterleri ile RA tanısı konulan 75 hasta dahil edildi (9,10). Çalışmamız hastane tabanlı retrospektif bir çalışmadır. 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri, aktif TB enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, primer veya edinsel immün yetmezliği, kanser tanısı olan, uzun süre kortikosteroid tedavi alan (2-4 hafta 15 mg üzeri prednizolon), organ veya hematolojik transplantasyon yapılan, diğer romatolojik hastalıkların eşlik ettiği, öncesinde biyolojik tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma protokolü için XXXX Üniversitesi Etik kuruldan onay alındı.

TDT, Mantoux yöntemi kullanılarak uygulandı. Hastaların sol önkolunun üst ve iç kısmına, deri içine, cilt temizlemek için herhangi bir antiseptik kullanılmadan, 0,1 ml Purified protein derivative (PPD) verildi. 27 gauge kalınlıkta iğne kullanılarak 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşturuldu. Uygun şekilde yapılmayan hastalara birkaç cm uzağına ikinci test uygulandı. Test yapıldıktan 72 saat sonra endürasyon (kabartı) önce inspeksiyon ve palpasyonla saptanıp işaretlendi. Endürasyon çapı cetvelle milimetrik olarak ölçülerek kayıt edildi. 5 mm ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi. 5 mm altı değerler için 1-3 hafta içerisinde tekrar TDT yapıldı ve tekrar değerlendirildi. 5 mm ve üzeri pozitif, 5 mm altı negatif olarak değerlendirildi (5).

IGST, *M. tuberculosis*'e özgü RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenlere benzeşen peptid antijenlerine karşı hücre aracılı bağışık yanıtı ölçer. Bu proteinler hiçbir BCG suşunda veya *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum* dışındaki çoğu tüberküloz dışı mikobakteride bulunmaz. Bu antijenler IFN- γ yapımını ve salınımını uyarır. IFN- γ 'nın saptanması ve ölçülmesi ile test pozitif, negatif veya belirsiz olarak değerlendirilir. Çalışmamızda IGST' nin dördüncü sürümü olan ve elisa temelli bir test olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanıldı. QFT-GP testi için her birine 1 ml kan olmak üzere gri, mor ve kırmızı renkte 3 tüpe kan alındı. Gri tüp antijen veya mitojen içermeyen nil kontrol, mor tüp mitogen phytohaemagglutinin içeren ve kırmızı tüp ESAT-6 veya CFP-10 içeren tüplerdi. 3 tüp 37 °C'de 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonrası 2000 ve 3000 RCF'de (Relatif Santrifüj Kuvveti) 15 dakika santrifüj edildi. IFN- γ konsantrasyonları belirlendi ve optik yoğunluk değerleri hesaplandı. IFN- γ seviyesi $\geq 0,35$ IU/mL olduğunda pozitif ve IFN- γ seviyesi $< 0,35$ IU/mL olduğunda negatif olarak kabul edildi (5).

Çalışmaya katılan hastaların 3 aylık aralarla Romatoloji poliklinik kontrolleri yapılması nedeniyle hastaya ait laboratuvar verilerine hastane sisteminden ulaşıldı. 8 saatlik açlık sonrasında sabah kan örneklerinden çalışılan açlık kan şekeri, kreatinin, alanine aminotransferase (ALT), tam kan sayımı (TKS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) tetkikleri kayıt edildi. ESH, Westergren yöntemi (mm/s) ve CRP seviyesi nefelometri (mg/dl) ile ölçüldü. Kreatinin ve ALT, Beckman AU 5800 Autoanalyzer (Beckman Coulter Inc., USA) ile enzimatik metod kullanılarak ölçüldü. Romatoid faktör (RF) nefrometrik yöntem ile, Anti siklik sitrüllemiş peptid (Anti-CCP) elisa yöntemi ile ölçüldü. Human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) analizi elisa yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz yöntemi olarak İstatistiksel analiz paket programı SPSS sürüm 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 idi. Normal dağılıma sahip veriler için non parametrik bir test olan Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki sürekli değişken grubu arasındaki farklar için, anormal dağılım gösteren veriler için Mann-Whitney U test, normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanıldı. P değeri 0,05' ten düşük veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.Bulgular

Çalışmamıza 85 AS, 75 RA olmak üzere 160 hasta dahil edildi. AS hastalarının yaş ortalaması $34,8 \pm 9,8$ yıl, RA hastalarınınki $41,2 \pm 10,5$ yıl olarak saptandı. AS grubunda 50 (%58,8), RA grubunda 53 (%70,7) kadın hasta bulunmaktaydı. RA grubunda 44 (%59,4) hastada RF pozitifliği, 46 (%61,4) hastada Anti CCP pozitifliği görüldü. RA hastalarında hastalık aktivite skoru (DAS28) yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilen $7,02 \pm 0,6$ olarak saptandı. RA grubunda tüm hastaların DMARD tedavi kullandığı ve ortalama steroid dozu $10,7 \pm 3,8$ mg/gün olarak tespit edildi. AS grubunda 44 (%51,7) hastada HLA-B27 testi pozitif olarak saptandı. AS grubunda hastalık aktivite skoru (BASDAI) $6,93 \pm 0,7$ olarak saptandı ve yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi. AS hastaların hiç biri steroid tedavi kullanmazken 8 (%9,4)'i DMARD tedavi kullanıyordu. Hasta gruplarına ait diğer laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

RA grubunda TDT 27 (%36) hastada pozitif, 48 (%64) hastada negatif olarak saptandı. TDT ile pozitif saptanan 27 hasta QuantiFERON-TB gold testi ile 1 (%3,7) hasta belirsiz, 15 (%55,5) hasta negatif, 11 (%40,7) hasta pozitif olarak tespit edildi. RA hastalarında her iki teste pozitif saptanan hasta sayısı 11 olarak görüldü. TDT ile negatif saptanan 48 hasta QuantiFERON-TB gold testi ile 47 (%97,9) negatif, 1 (%2,1) pozitif olarak saptandı. Her iki testin RA hastalarında kappa değeri 0,440 tespit edildi ve orta uyumlu olarak değerlendirildi. AS grubunda ise TDT 44 (51,8) hastada pozitif, 41 (%48,2) hastada negatif olarak hesaplandı. Bu grupta 3 hastanın sonucu QuantiFERON-TB gold testi ile belirsiz olarak tespit edildi. AS hastalarında her iki test ile 8 hasta pozitif, her iki test ile 40 hasta negatif olarak saptandı. TDT ile pozitif olarak tespit edilen 34 (%77,3) hasta QuantiFERON-TB gold testi ile negatif olarak değerlendirildi. Her iki testin uyumu kappa testi ile düşük (0,184) olarak saptandı (Tablo 2).

Steroid tedavi kullanan 75 hastanın TDT 27 (%36) hastada pozitif, 48 (64) hastada negatif saptandı. Steroid tedavi kullanmayan 85 hastanın TDT' i 44 (%51,8) hastada pozitif, 41 (%48,2) hastada negatif olarak saptandı. Steroid tedavisi altında TDT pozitif saptanan 27 hastanın QuantiFERON-TB gold testi ile 15 (%55,6)' i negatif, 11 (%40,7)' i pozitif, 1 (%3,7)' i belirsiz olarak izlendi.

Steroid kullanan hastalarda iki test arası uyum 0,452 (orta) olarak değerlendirildi. DMARD tedavi kullanımı ile iki test arası uyum kullananlarda kappa 0,411 (Orta), kullanmayanlarda 0,188 (düşük) olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	AS (n=85)	RA (n=75)
Yaş, (yıl)	34,8±9,8	41,2±10,5
Kadın, n (%)	50 (%58,8)	53 (%70,7)
Kreatinin, (0.66-1.09 mg/dL)	0,68±0,1	0,74±0,1
ALT, (0-34 U/L)	23,2±14,5	25,3±15,3
ESH, mm/h	16 (8-27)*	23 (15-36)*
CRP, (0-5 mg/L)	7,1 (3,3-14,3)*	8,4 (6,2-14)*
RF pozitifliği		44 (%59,4)
Anti-CCP pozitifliği		46 (%61,4)
HLA-B27 pozitifliği	44 (%51,7)	
Hastalık süresi, ay	12 (8-23,5)*	20 (12-32)*
Sigara kullanımı, n (%)	29 (%34,1)	15 (%20)
BCG skar	80 (%84,1)	73 (%97,4)
DAS28		7,02±0,6
BASDAİ	6,93±0,7	
DMARD kullanımı, n (%)	8 (%9,4)	75 (%100)
Steroid doz, günlük (mg)	0	10,7±3,8

AS: Ankilozan spondilit; RA: Romatoid artrit; ALT: Alanine Transaminase; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: Romatoid faktör; Anti-CCP: anti sıklık sitriline peptid antikolları; DAS28: Disease activity score (hastalık aktivite skoru); HLA: Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni); BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi); DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç)
* Değerler median olarak sunulmuştur (25-75 çeyrekler arası aralıklar)
Diğer değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

Tablo 2. RA ve AS hastalarında TDT ve Quantiferon TB gold testi arası uyum

	Negatif veya belirsiz QuantiFERON-TB	Pozitif QuantiFERON-TB
RA (n=75)		
Negatif TDT, n (%)	47 (%62,7)	1 (%1,3)
Pozitif TDT, n (%)	16 (%21,3)	11 (%14,7)
Kappa (p değeri)	0,440 (p<0.001)	
AS (n=85)		
Negatif TDT, n (%)	41 (%48,2)	0 (%0)
Pozitif TDT, n (%)	36 (%42,4)	8 (%9,4)
Kappa (p değeri)	0,184 (p=0,003)	

RA: romatoid artrit, AS:Ankilozan spondilit, TDT:Tüberkülin deri testi

Tablo 3. Steroid ve DMARD kullanan hastalarda TDT ve Quantiferon TB gold testi arası uyum

	Kappa (p)	Standart hata	Uyum gücü
Steroid tedavi kullanan (n=75)	0,452 (p<0.001)	0,92	Orta
Steroid tedavi kullanmayan (n=85)	0,181 (p=0.003)	0,59	Düşük
DMARD tedavi kullanan(n=83)	0,411 (p<0.001)	0,94	Orta
DMARD tedavi kullanmayan (n=77)	0,188 (p=0.004)	0,62	Düşük

TDT:Tüberkülin deri testi, DMARD: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

4. Tartışma

Romatoloji pratiğinde Anti-TNF alfa tedaviler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları kullanımı sonrası TB enfeksiyonunda belirgin bir artış dikkati çekmiştir. TNF- α bloke etmenin, TB granülom oluşumunu ve büyümesini olumsuz yönde etkilediği, reaktivasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bu nedenle LTBE tarama prosedürleri geliştirilerek reaktivasyon oranları azaltılmıştır. TDT ve IGST sıklıkla kullanılan 2 tarama testidir fakat hangi testin küresel ölçekte optimal olduğu çelişkilidir. Bu nedenle anti-TNF alfa tedavi kullanacak hastalar için ulusal yaklaşımlar ve tarama önerileri oluşturulmuştur (11,12). Türkiye için 2019 TB tanı ve tedavi rehberinde LTBE taramasında TDT ve IGST'in ilk test olarak kullanılabilmesi ancak ülkemizde öncelikle TDT yapılmasının tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir (5). Çalışmamızda RA ve AS hastalarına TDT ve IGST birlikte uygulanmış ve iki test arası uyumun düşük ve orta olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda AS grubunda TDT pozitifliğinin RA kıyaslandığında belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı. AS grubunda %51,8, RA grubunda ise %36 TDT pozitifliği görüldü. Toplam hastada TDT pozitifliği %44 iken IGST pozitiflik oranı %12,5 tespit edildi. Romatoloji polikliniğinde LTBE taraması olarak TDT kullanıldığında %44 hastaya izoniazid (INH) profilaksisi verilmesi gerekirken IGST ile bu oran %12,5'e azaltılmaktadır. Bu da gereksiz ilaç tedavisi kullanımı, maliyet ve yan etki gibi sorunları azaltacaktır. Guozhong Zhou ve ark. yaptığı TDT ve IGST arası prediktif değerleri karşılaştıran sistematik inceleme ve metaanaliz sonucu IGST belirgin olarak LTBE tespit etmekte ve aktif hastalığa ilerlemeyi öngörmekte TDT' ne kıyasla 2 kat daha etkin bir test olduğunu vurgulamaktadır (11). 842 romatolojik hastanın dahil edildiği biyolojik tedavi öncesi TDT ve IGST karşılaştıran başka bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde TDT pozitifliği %46,2, IGST pozitifliği ise %18,5 saptanmıştır (13). TDT de duyarlılık ve özgünlük oranları düşüktür. Yalancı pozitiflik oranı %15-25 arası değişmektedir. Yalancı pozitifliğin en önemli nedeni BCG aşısıdır. BCG aşısı yapılanlarda TDT pozitiflik sınırları, aşı yapılmayanlara kıyasla daha büyüktür (14,15). Endurasyon boyutu daha büyük kabul edilerek yalancı pozitiflik oranları her ne kadar azaltılmaya çalışılsa da özellikle romatolojik hastalıklar gibi immünespresif kullanım dozları ve süreleri farklı hastalarda bu boyutu standart hale getirmek zordur. Ülkemizde BCG aşısı ulusal aşı takviminde yer alması nedeniyle ülke geneli yaygın şekilde uygulanmaktadır. Çalışmamızda sadece 7 (%4,2) hastanın BCG skarı saptanmadı.

Çalışmamızda hasta gruplarında IGST pozitiflik oranları birbirine benzerlik gösterirken TDT' de steroid ve immünespresif tedavi alan RA grubunda AS' e kıyasla daha az oranda pozitiflik saptandı. Bu da TDT endurasyon çapının steroid ve DMARD tedavilerden etkilendiğini ve geç tip hücreyel yanıtın bozulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda steroid ve DMARD kullanımı ile iki test arası uyumun artış göstermesi TDT' de ortaya çıkan baskılanma nedeni olabilir. Agarwal ve ark. çalışmasında RA hastalarında steroid ve methotreksat tedavisi kullanımının TDT' ne etkisi incelenmiş ve yakın dönemde steroid tedavi kullanımının TDT' i negatifleştirdiği vurgusunda bulunulmuştur (16). Yılmaz ve ark. yaptığı sistemik lupus eritematozus hastalarında LTBE taraması çalışmasında IGST' inin immünespresif tedavi ve BCG aşısı yaptırmaktan TDT' e göre daha az etkilendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde immünespresif alan grupta iki test arası uyumun, TDT negatifliği artması nedeniyle, orta düzeyde olduğu saptanmıştır (17). Bazı çalışmalarda steroid ve immünespresif tedavi kullanımının hem TDT hem de IGST etkilediği ve yalancı negatiflik oranlarının arttığı belirtilmektedir (18,19). Bizim çalışmamızda TDT tedaviden etkilenirken IGST sonuçları steroid ve DMARD tedavi alan ve almayan grupta benzerlik göstermektedir.

LTBE taramasında gerek TDT gerekse IGST altın standart testler değildir. Her iki testin de kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. TDT' nin, test maliyeti düşük bir test olması, testin uygulanması için laboratuvar gerektirmemesi gibi avantajları varken BCG aşısı ile çapraz reaksiyon, değerlendirmeye bağlı değişken sonuç, booster (pekiştirici) etkisi, testin değerlendirilmesi için 2. kez ziyaret gerektirmesi ve 48-72 saat süresinde testin sonuçlanması gibi dezavantajları vardır (20,21). IGST' i ise BCG ile çapraz reaksiyon göstermeme, değerlendirmeye bağlı değişken sonuç olmaması, booster etkisinin olmaması, test için bir kez ziyaret gerektirmesi ve 24-48 saat gibi kısa bir sürede sonuç vermesi avantajları vardır. Fakat test maliyetinin yüksek olması ve testin çalışılabilmesi için laboratuvar gereksinimi olması gibi dezavantajları vardır (22,23). BCG aşısının rutin uygulandığı ve buna bağlı TDT yanlış pozitifliğinin yüksek olduğu ülkelerde IGST TDT' e kıyasla daha doğru sonuç vermektedir. Türkiye için LTBE taramasında her ne kadar ilk olarak TDT önerilse de özellikle immünespresif tedavinin yoğun bir şekilde kullanıldığı ve anti TNF gibi TB aktivasyonunun diğer hasta gruplarına göre daha sık görüldüğü tedavi seçilecek hastalarda IGST öncelikli tercih edilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi LTBE teşhisi için altın standart bir yöntemin olmamasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmanın kesitsel olarak dizayn edilmesi ve çalışmaya sağlıklı kontrol grubu dahil edilmemesidir. TDT ile daha duyarlı ve özgün bir test olan IGST ile karşılaştırılma yapılırsa da biyolojik tedavi kullanımı sonrası aktif TB enfeksiyonu gelişen hasta sayısının bilinmemesi de çalışmanın diğer kısıtlılığıdır. Mevcut bu kısıtlılıklara rağmen yeterli sayıda ve immunsupresif tedavi alan ve almayan şekilde iki farklı hastalığın çalışmaya dahil edilmesi ve her iki testin birlikte uygulanması çalışmanın güçlü tarafıdır.

5.Sonuçlar

Sonuç olarak, TDT ve IGST' i birbiri ile uyumu yüksek olan testler değildir. Bu nedenle her ne kadar LTBE taramasında TDT öncelikli olarak önerilse de romatolojik hastalar gibi seçilmiş hasta gruplarında IGST tercih edilebilir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi TDT ile tarama yapıldığında %44 pozitiflik tespit edilmektedir. Bu da anti TNF-alfa tedavi başlamadan önce yüksek oranda profilaksi ihtiyacı gerektirmektedir. Tedaviye bir ilaç daha ilave etmek, romatolojik hastalar gibi birçok ilaç tedavisi kullanmak zorunda kalan hastaların daha fazla ilaç kullanmasına ve yan etkilere maruz kalmasına sebep olmaktadır. Özellikle BCG aşısının aşı takviminde olduğu ve yaygın uygulandığı ülkelerde anti TNF-alfa tedavi başlamadan önce LTBE taramasında IGST kullanmak gereksiz INH profilaksisi kullanımını azaltacaktır. Romatolojik hastalarda kullanılan immünsupresif tedaviler nedeniyle TDT' de ortaya çıkan yalancı negatiflik çalışmalarda daha fazla göz önünde tutulurken, yüksek oranda görülen yalancı pozitiflik oranları ve gereksiz profilaksi kullanımı akılda tutulmalı ve maliyet sorunları aşılabiliyorsa bu hasta grubunda IGST tercih edilmelidir.







Kaynakça

- [1] A.J. Silman, J.E. Pearson. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(3):265-72.
- [2] Sieper, J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017; 390(10089): 73–84.
- [3] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-613.
- [4] Godfrey M, Friedman L. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med* 2019;40(4):721-39.
- [5] Kara F, editör. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Ankara, Mayıs 2019.
- [6] Er AG, Gül A, Süer Aİ, Yurteri AŞ, Babalık A, Yıldırım A, et al. Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, Ankara, 2016.
- [7] Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1459-63.
- [8] Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* 2018;12:8(9):e022445.
- [9] Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–6.
- [10] Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham CA 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
- [11] Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(12):1457-69.
- [12] Mayanja-Kizza H, Katamba A. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for latent tuberculosis infection?. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1359-60.
- [13] Kim JH, Won S, Choi CB, Sung YK, Song GG, Bae SC. Evaluation of the usefulness of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for the detection of latent Mycobacterium tuberculosis infections in Korean rheumatic patients who are candidates for biologic agents. *Int J Rheum Dis* 2015;18(3):315-22.

- [14] Kılinc O. Tüberkülin deri testi (TDT), yorumu ve son gelişmeler. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
- [15] Arias-Guillén M, Sánchez Menéndez, MM, Alperi M, Riestra-Menéndez S, González Budiño MT, García-Clemente MM, et al. High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results? *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):538-46.
- [16] Agarwal S, Kumar Das S, Agarwal GG, Srivastava R. Steroids Decrease Prevalence of Positive Tuberculin Skin Test in Rheumatoid Arthritis: Implications on Anti-TNF Therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014;2014:430134.
- [17] Yılmaz N, Aydın SZ, İnanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in lupus patients. *Lupus* 2012;21(5):491-5.
- [18] Shalabi NM, Houssen ME. Discrepancy between the tuberculin skin test and the levels of serum interferon-gamma in the diagnosis of tubercular infection in contacts. *Clin Biochem* 2009;42:1596-601.
- [19] H So, C Sw Yuen, R Ml Yip. Comparison of a commercial interferon-gamma release assay and tuberculin skin test for the detection of latent tuberculosis infection in Hong Kong arthritis patients who are candidates for biologic agents. *Hong Kong Med J* 2017;23(3):246-50.
- [20] Gualano G, Mencarini P, Lauria FN, Palmieri F, Mfinanga S, Mwaba P, et al. Tuberculin skin test - Outdated or still useful for Latent TB infection screening?. *Int J Infect Dis* 2019;80S:20-2.
- [21] Barut K, Şahin S, Adrovic A, Köşker M, Kılıç Ö, Camcıoğlu Y, et al. Tuberculin skin test response in patients with juvenile idiopathic arthritis on anti-TNF therapy. *Turk J Med Sci* 2018;48(6):1109-14.
- [22] Brouqui P, Delaigue S, Parola P, Drancourt M. Interferon-gamma release assay: use and misuse. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(11):1053-4.
- [23] Madhukar P, Marcel B. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Interferon-Gamma Release Assays. *Microbiol Spectr* 2016;4(5).

Humerus'un Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi

Morphometric Evaluation of Humerus and Its Clinical Significance

Yadigar KASTAMONİ¹, Hanife YAZAN¹, Ahmet DURSUN¹, Kenan ÖZTÜRK¹
Özcan ÖZGEL^{1,2}, Soner ALBAY¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, Isparta
²Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, Burdur

Ö Z E T

Giriş: Humerus'un üzerindeki morfometrik yapıların ve humerus retroversiyon açılarının bilinmesi ortez ve protez tasarımı açısından önemlidir. Kuru kemiklerde humerus'un morfometrik ölçüm değerlerinin belirlenmesi, sağ ve sol taraflar arası farkların tanımlanması amaçlanmıştır. **Materyal-Metot:** Çalışmamızda toplam 54 humerus kullanıldı. 10 morfometrik veriye bakıldı. Kemiklerin fotoğrafları aynı açıdan bir cetvel eşliğinde çekildi. Image-J programı ile ölçümler yapıldı. Çevre ölçümleri milimetrik esnemeyen mezura yardımıyla ölçüldü. **Bulgular:** Humerus'un ortalama uzunluğu 311,54±29,14 mm, ortalama retroversiyon açısı ise 33,42°±5,8° olarak bulundu. Ortalama sulcus intertubercularis derinliği 3,25±0,67 mm, ortalama sulcus intertubercularis genişliği 7,52±0,74 mm, ortalama fossa olecrani genişliği 22,32±2,7 mm, ortalama fossa olecrani derinliği 6,73±1,3 mm, ortalama epicondyler genişlik 56,66±4,8 mm, ortalama cerrahi boyun çevresi 75,80±9,6 mm ve distal humerus çevresi 72,19±8,7 mm idi. Yapılan ölçümlerde taraflar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan ölçümlere göre epicondyler genişlik, trochlea humeri genişliği ve fossa olecrani genişliği arasında, humerus'un retroversiyon açısı, sulcus intertubercularis genişliği ve humerus uzunluğu arasında, ayrıca cerrahi boyun çevresi ve humerus distalinin çevresi arasında pozitif yönlü iyi bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. **Sonuç:** Humerus'un açısal değerlerinin yanı sıra normal anatomik yapısını da bilmek yaralanma sonrası ortez ve protez tasarımında, görüntüleme yöntemlerinin etkinliği açısından ve cerrahi girişimlerde önemlidir. Ayrıca çalışmamız, adli ve antropolojik araştırmalarda da humerus boyutlarına ilişkin veriler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Humerus, Morfometri, Image-J, Retroversiyon açısı

Alınış / Received: 19.01.2021 Kabul / Accepted: 17.03.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Introduction: It is important to the morphometric structures on the humerus and the humerus retroversion angles are important in terms of orthosis and prosthesis design. It is aimed to determine the morphometric measurement values of the humerus in dry bones and define the differences between the right and left sides. **Materials and Methods:** A total of 54 humerus were used in this study. Ten morphometric data were analyzed. The photographs of the bones were taken from the same angle with a ruler. Measurements were made with Image-J program. The circumference measurements were made with the help of millimetric non-stretch tape. **Results:** The average length of the humerus was found 311.54±29.14 mm, and the mean retroversion angle was found 33.42°±5.8°. Average intertubercular sulcus depth was 3.25±0.67 mm, intertubercular sulcus length was 7.52±0.74 mm, olecranon fossa width was 22.32±2.7 mm, olecranon fossa depth was 6.73±1.3 mm, epicondylar width was 56.66±4.8 mm, surgical neck circumference was 75.80±9.6 mm, and circumference of the distal humeral was 72.19±8.7 mm. No significant difference was found between the parties in the measurements. According to the measurements, a positive correlation was found between epicondylar width, trochlea of humerus width, and olecranon fossa width, between retroversion angle of humerus, intertubercular sulcus width and humerus length, and between surgical neck circumference and the circumference measurements were made of the distal humerus. **Conclusion:** It is important to know the angular values and normal anatomical structure of the humerus is important in post-injury orthosis and prosthesis design in terms of the effectiveness of imaging methods and surgical interventions. Besides, our study will provide data on humerus dimensions in forensic and anthropological studies.

Keywords: Humerus, Morphometry, Image-J, Retroversion angle



1. Giriş

Humerus, üst ekstremitenin en uzun ve en kalın kemiğidir (1). Humerus'un retroversiyon açısı, humerus'un proksimal eklem yüzünden geçen eksen ile distal eklem yüzünden geçen eksen arasında kalan açı olarak tanımlanır (2-5). Yetişkinlerde 10°-40° arasında değişiklik göstermektedir. Yenidoğanda daha büyük olan bu açı yaşla birlikte azalmaktadır (6). Humerus retroversiyon açısının sağ-sol taraf arası farkının ortaya çıkarılması, yaralanma sonrası girişimlerde ve rehabilitasyon amaçlı yaklaşımlarda önemlidir. Proksimal humerus kırıkları tüm kırıkların içinde yedinci sıradadır. İlerleyen yaşla birlikte bu oran artarak bilek ve femur boyun kırığından sonra en sık rastlanan kırık grubunu oluşturur. Collum chirurgicum kırıkları ise proksimal humerus kırıklarının en sık görülenidir. Kırıkların yarısına cerrahi tedavi uygulanmaktadır (7). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda bölgenin anatomisini ve toplumsal farklılıklarını bilmek, cerrahi girişimlerde ve protez tasarımında önemlidir.

Distal humerus kırıkları tüm kırıkların %5'ini, dirsek bölgesi kırıklarının ise %30'unu oluşturur (8). Humerus distalinin farklı hareketlere izin veren eklem yapısı, sinir ve arter komşuluğu, travmalarda bu bölgedeki yapıların hasarlanmasına ve sonrasında fonksiyon kaybı gibi sekel bırakmaya çok müsait olup anatomik özelliklerinin bilinmesi tedavi açısından çok önemlidir. Klinik öneminden yola çıkarak bu çalışmada, humerus'un açısal değerleri de dahil olmak üzere morfometrik verilerinin elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal-Metot

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'na ait 1994-2019 yılları arasında toplanan, 54 humerus üzerinde gerçekleştirildi. 21'i sağ ve 33'ü sol taraf olan kuru kemiklerin 12 tanesinin proksimal kısımları, 9 tanesinin distal kısımları dejenere olmaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Humerus'ların yaşları ve hangi cinsiyete ait oldukları bilinmemektedir. Her bir humerus ayrı ayrı, sabit uzaklık ve sabit açıdan bir cetvel eşliğinde fotoğraflandı ve Image-J (National Institutes of Health, Bethesda, MD) programı kullanılarak ölçümler yapıldı. Humerus'a ait aşağıdaki parametreler ölçüldü.

Humerus uzunluğu (HU): Caput humeri'nin en üst noktası ile trochlea humeri'nin en alt noktası arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1).

Cerrahi boyun çevresi (CBC): Milimetrik esnemeyen mezura yardımıyla ölçüldü (Şekil 1).

Humerus distalinin çevresi (HDC): Corpus humeri'nin en distalinin çevresi milimetrik esnemeyen mezura yardımıyla ölçüldü (şekil 1).

Humerus'un retroversiyon açısı (HRA): Humerus'un proksimal eklem yüzünden geçen eksen ile distal eklem yüzünden geçen eksen arasında kalan açı ölçüldü (Şekil 2).

Sulcus intertubercularis genişliği (SIG): Sulcus intertubercularis'in tuberculum minus'un oluşturduğu bir medial duvarı ve tuberculum majus'un oluşturduğu bir lateral duvarı ve bir de tabanı vardır. Ölçüm için oluğun en geniş yeri tespit edilerek oluğun medial ve lateral duvarları arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 2).

Sulcus intertubercularis derinliği (SID): Oluğun en derin noktasından, tuberculum minus ve tuberculum majus arasındaki hayali çizgiye dik mesafe ölçüldü (Şekil 2).

Epicondylar genişlik (EG): Epicondylus lateralis'in dış yanındaki en çıkıntılı nokta ile epicondylus medialis'in iç yanındaki en çıkıntılı nokta arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 3A).

Trochlea humeri genişliği (THG): Trochlea humeri'nin medial ve lateral kenarları arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 3A).

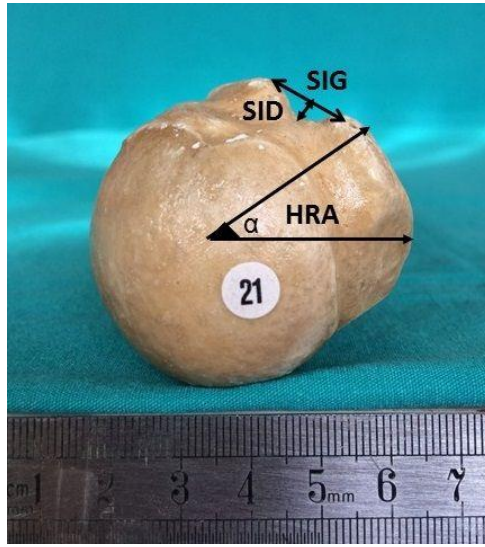
Fossa olecrani derinliği (FOD): Fossa olecrani'nin en derin yeri tespit edilerek hayali epicondylar çizgi arası mesafe ölçüldü (Şekil 3B).

Fossa olecrani genişliği (FOG): Epicondylar çizgiye paralel olarak uzanan fossa olecrani'nin en geniş mesafesi ölçüldü (Şekil 3C).

Verilerin analizi için SPSS 20.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin parametrik veya nonparametrik oldukları normallik testleri (Kolmogorov Simirnov, Shapiro Wilk-W, Q-Q Plot, Histogram Grafiği) uygulanarak tespit edildi. Verilerin sağ-sol taraflar arası karşılaştırmaları yapıldı ve verilerin korelasyonuna bakıldı. Tüm parametreler normal dağılım gösterdiği için taraf karşılaştırmasında Independent Sample T test ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ alındı.

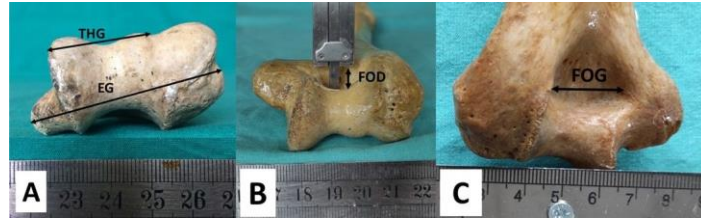


Şekil 1. Humerus uzunluğu ölçümleri. HU: Humerus uzunluğu, CBÇ: Cerrahi boyun çevresi, HDÇ: Humerus distalinin çevresi



Şekil 2. Humerus'un proksimaline ait ölçümler.

HRA: Humerus retroversiyon açısı, SIG: Sulcus intertubercularis genişliği, SID: Sulcus intertubercularis derinliği



Şekil 3. Humerus distaline ait ölçümler. **A.** THG: Trochlea humeri genişliği, EG: Epicondyler genişlik. **B.** FOD: Fossa olecrani derinliği. **C.** FOG: Fossa olecrani genişliği

Tablo 1. Tarafalara göre tüm parametrelerin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri ile p değerleri

Ölçüm Parametreleri	Humerus Sayısı	Minimum Değeri	Maximum Değeri	Ortalama	Standart Sapma	p Değeri
HU (sağ)	21	259,26	380,00	320,04	30,44	0,246
HU (sol)	33	260,17	365,85	307,13	28,15	
HRA (sağ)	18	27,80	46,88	36,44	4,97	0,750
HRA (sol)	26	26,88	45,13	31,34	5,51	
SID (sağ)	18	1,96	4,26	3,08	0,95	0,338
SID (sol)	26	2,52	4,83	3,51	0,85	
SIG (sağ)	18	6,52	9,61	7,79	0,77	0,205
SIG (sol)	26	5,79	11,62	7,34	0,65	
EG (sağ)	17	50,41	65,84	57,44	4,87	0,772
EG (sol)	28	46,99	65,88	56,18	4,86	
THG (sağ)	17	27,34	44,71	35,91	5,24	0,953
THG (sol)	29	18,41	48,14	35,31	5,42	
FOG (sağ)	17	18,33	24,19	22,32	2,34	0,542
FOG (sol)	26	18,41	26,68	22,34	2,95	
FOD (sağ)	17	4,81	9,58	6,86	1,40	0,497
FOD (sol)	29	4,42	9,85	6,65	1,30	
CBÇ (sağ)	19	53	92	75,26	9,52	0,586
CBÇ (sol)	33	52	92	75,51	8,55	
HDC (sağ)	21	63	95	71,71	9,52	0,759
HDC (sol)	32	53	88	72,68	8,26	

HRA derece, diğer değerler milimetre olarak ölçülmüştür. **HU:** Humerus uzunluğu, **HRA:** Humerus retroversiyon açısı, **SID:** Sulcus intertubercularis derinliği, **SIG:** Sulcus intertubercularis genişliği, **EG:** Epicondylar genişlik, **THG:** Trochlea humeri genişliği, **FOG:** Fossa olecrani genişliği, **FOD:** Fossa olecrani derinliği, **CBÇ:** Cerrahi boyun çevresi, **HDC:** Humerus distalinin çevresi

Tablo 2. Korelasyon Tablosu

		CBC	FOG	SID	SIG	HRA	HU	EG	THG	FOD	DHÇ
CBC	Pearson Korelasyon	1	0,217	0,269	-0,161	-0,182	-0,239	0,343*	0,374**	0,368**	0,575**
	p		0,162	0,089	0,253	0,196	0,088	0,013	0,006	0,007	0,000
	N	52	43	41	52	52	52	52	52	52	51
FOG	Pearson Korelasyon	0,217	1	-0,015	-0,047	0,007	-0,065	-0,248	-0,091	-0,252	0,279
	p	0,162		0,930	0,758	0,966	0,670	0,100	0,551	0,095	0,064
	N	43	45	35	45	45	45	45	45	45	45
SID	Pearson Korelasyon	0,269	-0,015	1	-0,199	-0,020	-0,020	0,034	0,029	0,039	0,226
	p	0,089	0,930		0,202	0,896	0,899	0,831	0,854	0,804	0,151
	N	41	35	43	43	43	43	43	43	43	42
SIG	Pearson Korelasyon	-0,161	-0,047	-0,199	1	0,890**	0,854**	-0,241	-0,170	-0,312*	0,059
	p	0,253	0,758	0,202		0,000	0,000	0,079	0,218	0,021	0,677
	N	52	45	43	54	54	54	54	54	54	53
HRA	Pearson Korelasyon	-0,182	0,007	-0,020	0,890**	1	0,839**	-0,129	-0,085	-0,234	0,020
	p	0,196	0,966	0,896	0,000		0,000	0,353	0,539	0,088	0,885
	N	52	45	43	54	54	54	54	54	54	53
HU	Pearson Korelasyon	-0,239	-0,065	-0,020	0,854**	0,839**	1	-0,116	-0,080	-0,209	0,024
	p	0,088	0,670	0,899	0,000	0,000		0,402	0,567	0,129	0,864
	N	52	45	43	54	54	54	54	54	54	53
EG	Pearson Korelasyon	0,343*	-0,248	0,034	-0,241	-0,129	-0,116	1	0,963**	0,913**	0,291*
	p	0,013	0,100	0,831	0,079	0,353	0,402		0,000	0,000	0,034
	N	52	45	43	54	54	54	54	54	54	53
THG	Pearson Korelasyon	0,374**	-0,091	0,029	-0,170	-0,085	-0,080	0,963**	1	0,862**	0,341*
	p	0,006	0,551	0,854	0,218	0,539	0,567	0,000		0,000	0,013
	N	52	45	43	54	54	54	54	54	54	53
FOD	Pearson Korelasyon	0,368**	-0,252	0,039	-0,312*	-0,234	-0,209	0,913**	0,862**	1	0,336*
	p	0,007	0,095	0,804	0,021	0,088	0,129	0,000	0,000		0,014
	N	52	45	43	54	54	54	54	54	54	53
DHÇ	Pearson Korelasyon	0,575**	0,279	0,226	0,059	0,020	0,024	0,291*	0,341*	0,336*	1
	p	0,000	0,064	0,151	0,677	0,885	0,864	0,034	0,013	0,014	
	N	51	45	42	53	53	53	53	53	53	53

N: Kullanılan humerus sayısı, Düşük: $\pm 0,10 - 0,29$ korelasyon değeri, *Orta derece: $\pm 0,30 - 0,49$ korelasyon değeri, **Yüksek: $\pm 0,50 - 1,00$ korelasyon değeri

HU: Humerus uzunluğu, **HRA:** Humerus retroversiyon açısı, **SID:** Sulcus intertubercularis derinliği, **SIG:** Sulcus intertubercularis genişliği, **EG:** Epicondyler genişlik, **THG:** Trochlea humeri genişliği, **FOG:** Fossa olecrani genişliği, **FOD:** Fossa olecrani derinliği, **CBC:** Cerrahi boyun çevresi, **DHÇ:** Humerus distalinin çevresi

3.Bulgular

Çalışmamızda humerus'a ait tüm parametrelerin taraflara göre minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri ile p değerleri Tablo 1'de verilmiş olup humerus'un ortalama uzunluğu $311,54 \pm 29,14$ mm, ortalama retroversiyon açısı ise $33,42^\circ \pm 5,8^\circ$ olarak bulundu. Ortalama sulcus intertubercularis derinliği $3,25 \pm 0,67$ mm iken, genişliği $7,52 \pm 0,74$ mm olarak tespit edildi. Ortalama fossa olecrani genişliği $22,32 \pm 2,7$ mm, derinliği ise $6,73 \pm 1,3$ mm olarak ölçüldü. Bu parametreler dışında ortalama epicondyler genişlik $56,66 \pm 4,8$ mm, ortalama cerrahi boyun çevresi $75,80 \pm 9,6$ mm ve distal humerus çevresi $72,19 \pm 8,7$ mm olarak belirlendi. Hiçbir parametrede taraflar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tüm parametrelerin birbiri ile korelasyon ilişkisi Tablo 2'de verilmiştir. Bu verilere göre EG, THG ve FOD arasında, HRA, SIG ve HU arasında, ayrıca CBÇ ve DHÇ arasında pozitif yönlü iyi bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

4.Tartışma

Üst ekstremitenin en uzun ve en kalın kemiği olan humerus toplumsal olarak farklılıklar göstermektedir (9-11). Farklı toplumlarda yapılan çalışmalar ve sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi Asya toplumlarında humerus uzunluğu $283,36 \pm 22,80$ mm ile 311 ± 3 mm aralığında bulunmuştur (9-14). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde humerus'un ortalama uzunluğu $311,54 \pm 29,14$ mm ölçülmüştür. Tablo incelendiğinde diğer değerlerde de bulgularımız literatürle uyumlu çıkmıştır (2, 9-17). Ancak cerrahi boyun çevresi ve humerus distalinin çevresi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız öncül bir çalışma olup literatüre katkı sağlayacaktır. Humerus'un morfometrik değerlerinin küçük dahi olsa toplumsal farklarını ortaya koymak klinik açıdan önemlidir. Ayrıca, çalışmamızda bulduğumuz epicondyler genişlik, trochlea humeri genişliği ve fossa olecrani genişliği arasında, humerus retroversiyon açısı, sulcus intertubercularis genişliği ve humerus uzunluğu arasında, ayrıca cerrahi boyun çevresi ve humerus distalinin çevresi arasında pozitif yönlü korelasyon humerus'un farklı morfometrik değerleri arasındaki orantıyı göstermektedir.

Humerus retroversiyon açısının Güney Asya toplumlarında 23° - 26° olduğu görülürken (12), Amerika ve Avrupa'da yapılmış çalışmalarda 26° - 37° arasında olduğu rapor edilmiştir (2, 15-17). Bizim çalışmamızda ise humerus retroversiyon açısı batı toplumları ile benzer bulunmuştur. Literatürde, humerus retroversiyon açısının yeni doğanda daha büyük olup, açının yaşla birlikte azaldığını gösteren bilgiler mevcuttur (6, 12, 16). Cowgill'e göre humerus'un torsiyonuyla ilgili ilk anatomik çalışmalar bu açılanmanın kökeni ve nedenleri üzerine odaklanmıştır (18). Kasların neden olduğu tekrarlayan stres, humerus kemiğinin torsiyonuna katkıda bulunur (19). Hemiarthroplasti veya total omuz operasyonu gibi çeşitli klinik durumlarda humerus retroversiyon açısı çok önemlidir (20).

Sporcular üzerinde yapılan bazı çalışmalar ise humerus'un retroversiyon açısının kullanımla da farklılık gösterebileceğini göstermiştir (21, 22). Pieper'in 51 profesyonel erkek hentbol oyuncusu ve 37 kontrol grubunda yaptığı çalışmada humerus retroversiyon açısını radyografik olarak hesaplamıştır. Profesyonel hentbol oyuncularında aktif kullanılan ve aktif kullanılmayan taraflar arasında ortalama $9,4^\circ$ fark olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaysa istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. Üst ekstremitte sporları sırasında yoğun dış rotasyona adaptasyon olarak retroversiyon açısında artma olabileceği düşünülmektedir (22). Schwab et al. (6) 24 yetişkin erkek profesyonel voleybolcudaki sağ ve sol taraf retroversiyon açılarını incelemişlerdir ve dominant kolun retroversiyon açısının diğer kola göre $9,6^\circ$ fazla olduğunu bulmuşlardır.

Retroversiyon açısındaki farkların yaş, cinsiyet, farklı meslek grupları, nöromusküler kas hastalığı olan bireyler veya serebrovasküler olay sonrası felçlerde değişkenlik gösterip göstermediği araştırılmaya açıktır. Biz de çalışmamızda sağ-sol taraflar ortalama değerleri arasında $5,1^\circ$ lik fark bulduk. Bu açının ortalama değeri sağ tarafta daha yüksek idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak bu farkın insanlarda dominant el tercihinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Sağ ve sol taraf retroversiyon açısı farkının bilinmesi ve dikkate alınması kırık sonrası tedavilerde, protez ve ortez tasarımlarında tedavinin etkinliğinin artması açısından önemlidir.

Distal humerus kırıkları gençlerde yüksek enerjili, yaşlılarda ise düşük enerjili kırıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Humerus distalinin parçalı kırıklarında uygulanan internal fiksasyonların tam uyumu, eklem hareket açıklığının azalmaması ve iatrojenik yaralanmaların önüne geçilmesi için humerus'un anatomik özelliklerinin bilinmesi önemlidir. Proksimal humerus kırıkları ise, yetişkinlerde görülen kırıklar içinde yedinci sırada yer alır. 65 yaş üstü hastalarda ise bilek ve femur boyun kırıklarını takiben

Tablo 3. Humerus morfometrisi ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırılması

Yazarlar, Çalışmanın Yılı	Popülasyon	Sayı	HU	HRA	SID	SIG	EG	THG	FOG	FOD	CBÇ	HDÇ
Krahl, 1976 (2)	Amerika	138	-	28	-	-	-	-	-	-	-	-
Doyle et al., 1998 (15)	Amerika	50	-	26,8±12,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Akman ve ark., 2006 (11)	Türk	120	Sağ: 307,1±20,8 Sol:307,8±18,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desai et al., 2012 (10)	Hint	90	Sağ: 292,3±22,9 Sol:289,4±21,8	-	-	Sağ: 6,9±1,2 Sol:7,1±1,1	-	-	Sağ: 21,2±1,8 Sol:20,7±2,1	-	-	-
Niraj et al., 2013 (12)	Güney Asya	200	Sağ: 308,5±19,1 Sol:307,2±16,1	Sağ: 23,16 Sol:26,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Patil et al., 2016 (13)	Hint	250	Sağ: 311±3 Sol:303±5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinha et al., 2017 (9)	Hint	49	Sağ: 290,17±18,67 Sol:283,36±22,80	-	-	-	Sağ: 57,64±5,33 Sol:56,11±5,41	-	-	-	-	-
Andrin et al., 2017 (16)	Fransa	70	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-
Goldberg et al., 2019 (17)	Amerika	1104	-	35±7	-	-	-	-	-	-	-	-
Yılmaz ve ark., 2020 (14)	Türk	80	Sağ: 298,5±3,08 Sol:311,6±2,44	-	Sağ: 3,79±0,64 Sol: 3,96±1,09	Sağ: 6,72±0,64 Sol: 6,52±1	Sağ: 58,21±5,24 Sol: 57,07±4,78	-	-	Sağ: 5,34±0,97 Sol: 5,35±1,05	-	-
Bizim Çalışmamız 2021	Türk	54	Sağ: 320,04±30,44 Sol: 307,13±28,15	Sağ: 36,44±4,97 Sol: 31,34±5,51	Sağ: 3,08±0,95 Sol: 3,51±0,85	Sağ: 7,79±0,77 Sol: 7,34±0,65	Sağ: 57,44±4,87 Sol: 56,18±4,86	Sağ: 35,91±5,24 Sol: 35,31±5,42	Sağ: 22,32±2,34 Sol: 22,34±2,95	Sağ: 6,86±1,4 Sol: 6,65±1,3	Sağ: 75,26±9,5 Sol: 75,51±8,55	Sağ: 71,71±9,52 Sol: 72,68±8,26

HRA derece, diğer değerler milimetre olarak ölçülmüştür. **HU:** Humerus uzunluğu, **HRA:** Humerus retroversiyon açısı, **SID:** Sulcus intertubercularis derinliği, **SIG:** Sulcus intertubercularis genişliği, **EG:** Epicondyler genişlik, **THG:** Trochlea humeri genişliği, **FOG:** Fossa olecrani genişliği, **FOD:** Fossa olecrani derinliği, **CBÇ:** Cerrahi boyun çevresi, **HDÇ:** Humerus distalinin çevresi

üçüncü sırada görülür. Teşhis edilen kırıkların %5,7'sini oluşturur. Osteoporozlu hastalarda kırılma prevalansı artar (23-27). Proksimal humerus bölgesi metafizer kemik yapısında olduğu için, küçük travmalarda bile kolaylıkla kırılabilir (23). Kırıkların yarısına cerrahi tedavi uygulanmaktadır (24-27).

Charalambous et al. (25) proksimal humerus kırıklarında Philos adı verilen bir plak uygulamışlardır. Yirmi beş hastalık çalışma grubunda 20 hastada kaynama görülürken, beş hastada kaynamama ve implant yetmezliği görülerek revizyon cerrahisine ihtiyaç duymuşlardır. Bölgenin travma sonrası kırılma riskinin fazla olması ve önemli anatomik yapılar ile komşuluğu nedeniyle, humerus anatomisine hakimiyetin ve toplumsal farkların ortaya konması implant tasarımında da önemlidir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Birincisi, humerus'ların yaşları, cinsiyetleri, herhangi bir kırık öyküsü olup olmadığı bilinmemektedir. İkincisi, osteoporoz, romatoid artrit, osteoartrit vb. kemik dokuyu ve eklemleri etkileyecek hastalıkların varlığı bilinmemektedir. Üçüncüsü ise çalışmada kullanılan humerus sayısının nispeten azlığıdır.

5. Sonuç

Humerus'tan ayrıntılı olarak elde edilen morfometrik verilerin; klinikte karşılaşılan problemlerin tanı ve tedavisi aşamasında, humerus'un radyolojik anatomisinin daha iyi anlaşılmasında, humerus parçalı kırıklarının cerrahi düzeltmesinin daha iyi yapılması ve omuz eklemi protez replasman artroplastisi ameliyatlarında, greftleme, İlizarov tekniği ile osteosentez tedavisi gibi cerrahi girişimlerde yararlı olacağı kanısındayız. Ayrıca elde edilen bu veriler, adli ve antropolojik araştırmalarda humerus boyutlarına ilişkin bilgi sağlayacaktır.

Kaynakça

- [1] Gray H. Gray's anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice. UK:Churchill Livingstone Elsevier;2008:796.
- [2] Krahl VE. The phelogeny and ontogeny of humeral torsion. J Phys. 1976;45:595-600.
- [3] Krahl VE, Evens FG. Humeral torsion in man. 1945;3:229-53.
- [4] Cowgill LW. Humeral torsion revisited: A functional and ontogenetic model for popula-tional variation. American Journal of Physical Anthropol. 2007;134:472-80.
- [5] Martin CP. The cause of torsion of the humerus and of the notch on the anterior egde of the glenoid cavity of the scapula. J Anat. 1933;67:572-82.
- [6] Schwab L, Blanch P. Humeral torsion and passive shoulder range in elite volleyball players. Physical Therapy in Sport. 2009;10(2):51-6.
- [7] Roux, A, Decroocq L, El Batti, S, Bonneville N, Moineau G, Trojani C, et al. Epidemiology of proximal humerus fractures managed in a trauma center. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2012;98(6):715-19.
- [8] Adla DH, Stanley D. The management options for adult distal humeral fractures. Stanley D, Trail I, editors. Operative Elbow Surgery. China: Churchill Livingstone. 2012:253-65.
- [9] Sinha P, Bhutia KL, Tamang BK. Morphometric measurements of segments in dry humerus. Journal Of Evolution Of Medical And Dental Sciences-Jemds. 2017;6(67):4819-22.
- [10] Desai SD, Shaik HSA. Morphometric study of humerus segments. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2012;4(10):1943.
- [11] Akman ŞD, Karakaş P, Bozkır MG. The morphometric measurements of humerus segments. Turkish Journal of Medical Sciences. 2006;36(2):81-5.
- [12] Niraj P, Dangol PMS, Ranjit, N. Measurement of length and weight on non-articulated adult humerus in Nepalese corpses. Journal of Kathmandu Medical College. 2013;2(1); 25-7.
- [13] Patil S, Sethi M, Vasudeva, N. Determining angle of humeral torsion using image software technique. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016;10(10):6.
- [14] Yılmaz S, Tokpınar A, Taştan M, Ş Ateş, Ünalmiş D, Patat D. Humerus üzerinde anatomik yapıların morfometrik olarak incelenmesi morphometric investigation of anatomic structures on humerus. Bozok Tıp Dergisi.2020;10(2):125-31.
- [15] Doyle AJ, Burks RT. Comparison of humeral head retroversion with the humeral axis/biceps groove relationship: a study in live subjects and cadavers. Journal Of Shoulder And Elbow Surgery. 1998;7(5);453-7.

- [16] Andrin J, Pottecher P, Viard B, Baulot E, Trouilloud P, Martz P. Linear relationship between lateralization of the bicipital groove and humeral retroversion and its link with the biepicondylar humeral line. *Anatomical study of seventy cadaveric humerus scans. International Orthopaedics.* 2017;41(7):1431-4.
- [17] Goldberg R. W, Williamson DF, Hoyer HA, Liu RW. Humeral version and neck-shaft angle correlated with demographic parameters in a study of 1104 cadaveric humeri. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery.* 2020;29(6):1236-41.
- [18] Cowgill LW. Humeral torsion revisited: Afunctional and ontogenetic model for populational variation. *American Journal of physical Anthropol.* 2007; 134: 472-80.
- [19] Chant CB, Litchfield R, Griffin S, Thain LM. Humeral head retroversion in competitive baseball players and its relationship to glenohumeral rotation range of motion. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy.* 2007;37(9):514-20.
- [20] Hernigou P, Duparc F. Determining humeral retroversion with computed tomography. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 2002;84(10):1753-62.
- [21] Cassagnaud X, Maynau C, Petroff E, Dujardin C, Mestdagh H. A study of reproducibility of an original method of CT measurement of the lateralization of the intertubercular groove and humeral retroversion. *Surg Radiol Anat.* 2003;25:145-51.
- [22] Pieper HG. Humeral torsion in the throwing arm of handball players. *The American Journal of Sports Medicine.* 1998;26(2):247-53.
- [23] Roux A, Decroocq L, El Batti, S, Bonneville N, Moineau, G, Trojani C. et al. Epidemiology of proximal humerus fractures managed in a trauma center. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2012;98(6):715-19.
- [24] Gorschewsky O, Puetz A, Klakow A, Pitzl, M, Neumann W. The treatment of proximal humeral fractures with intramedullary titanium helix wire by 97 patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 2005;125(10):670-5.
- [25] Charalambous CP, Siddique I, Valluripalli K, Kovacevic M, Panose P, Srinivasan M et al. Proximal humeral internal locking system (PHILOS) for the treatment of proximal humeral
- [26] Cil A, Veillette CJ, Sanchez-Sotelo J, Morrey BF. Linked elbow replacement: a salvage procedure for distal humeral nonunion. *J Bone Joint Surg.* 2008;90(9):1939-50.
- [27] fractures. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* 2007;127(3):205-10.
- [28] Donders JCE, Lorich DG, Helfet DL, Kloen P. Surgical technique: Treatment of distal humerus nonunions. *HSSJ.* 2017;13(3):282-91.

Endoplazmik Retikulum Protein Kalite Kontrol Mekanizması Üyelerinde Varsayılan Androjen Cevap Elementlerinin Profillemesi

Profiling of Putative Androgen Response Elements in Endoplasmic Reticulum Protein Quality Control Mechanism Members

Yalçın ERZURUMLU¹ 

¹Biyokimya Anabilim dalı, Eczacılık Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, 32260, Çünür, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Çalışmamızda endoplazmik retikulum protein-kalite kontrol mekanizması ile ilişkili genlerin promotor dizilerindeki varsayılan androjen cevap elementi bölgelerinin biyoinformatik araçlardan faydalanılarak *in silico* olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır. Bu yol ile ER'deki protein-kalite kontrol mekanizmasının androjenler ile gerçekleşebilecek olası regülasyonunun tanımlanması ve prostat kanserindeki rolünün anlaşılması hedeflenmiştir. **Materyal ve Metot:** Endoplazmik Retikulum protein-kalite kontrol mekanizmasına ile ilişkili 29 hedef genin promotor dizileri University of California, Santa Cruz ve Eukaryotic Promotor Database veri tabanları kullanılarak belirlenmiştir. Tanımlanan bu diziler matinspector biyoinformatik aracına aktarılarak selektif transkripsiyon faktörü olarak çalışan androjen reseptörü ile DNA'nın etkileşimine aracılık ederek seçici transkripsiyon sürecine olanak sağlayan varsayılan androjen cevap elementi motifleri analiz edildi. *In silico* analizler V\$GREF benzeşim matrixi kullanılarak sürdürüldü. **Bulgular:** *In silico* analiz sonuçlarımız Endoplazmik Retikulum protein kalite kontrol mekanizması ile ilişkili olarak incelediğimiz 29 adet genin promotor ve promotor bölge yakınında varsayılan androjen cevap elementi bölgelerinin bulunduğunu göstermiştir. **Sonuç:** Sonuçlarımız Endoplazmik Retikulum protein-kalite kontrol mekanizmasında yer alan proteinlerin androjen sinyal mekanizması aracılığıyla selektif olarak düzenlenebileceğini önermektedir. Olası bu regülasyon prostat kanseri gibi androjen sinyal iletiminin son derece kritik öneme sahip olduğu patolojilere ilişkin süreçlerin anlaşılabilmesine yol gösterici olacaktır. Her ne kadar biyoinformatik analizlerde varsayılan androjen cevap elementi bölgeleri tanımlanmış olsa da bu bölgelerin fonksiyonelliğine ilişkin ileri analizlerin gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Androjen Cevap Elementi, Endoplazmik Retikulum, Prostat Kanseri, Protein Kalite Kontrol Mekanizması, *In silico* analiz

Alınış / Received: 17.10.2020 Kabul / Accepted: 18.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to *in silico* analyze the putative androgen response element regions in the promoter sequences of endoplasmic reticulum protein-quality control mechanism related genes by using bioinformatics tools. In this way, it is aimed to define the possible regulation with androgens of protein-quality control mechanism in the ER and to understand its role in prostate cancer. **Material and Method:** Promoter sequences of 29 target genes associated with the Endoplasmic Reticulum protein-quality control mechanism were determined using University of California, Santa Cruz ve Eukaryotic Promotor Databases. These sequences were transferred to the matinspector bioinformatics tool, and the putative androgen response element motifs that enable the selective transcription process by mediating the interaction of DNA with the androgen receptor, which works as a selective transcription factor, were analyzed. *In silico* analyzes was carried out using the V\$GREF similarity matrix. **Results:** Our *in silico* analysis results showed that there were putative androgen response element regions of the 29 genes we examined in relation to endoplasmic reticulum protein-quality control mechanism components near the promoter and promoter region. **Conclusion:** Our results suggest that proteins that play a role in the endoplasmic reticulum protein-quality control mechanism might be selectively regulated by the androgen signaling mechanism. This possible regulation will be a guide to understanding the processes related to pathologies such as prostate cancer where androgen signal transduction is highly critical. Although putative androgen response element regions have been defined in bioinformatic analyzes, further analysis of the functionality of these regions is needed.

Keywords: Androgen Response Elements, Endoplasmic Reticulum, Prostate cancer, Protein Quality Control Mechanism, *In silico* analysis



1. Giriş

Endoplazmik Retikulum (ER) hücrelerde protein sentezinin yoğun olarak gerçekleştiği başlıca merkezlerden birisidir (1). Sekretör yolağa giriş için portal görevi üstlenen ER'de hücrenin toplam protein sentezinin %30'luk bölümü gerçekleşmektedir (2). ER'de devam eden protein sentezi sürecinde doğal ya da doğal olmayan nedenlerle ortaya çıkan hatalı katlanmış, hiç katlanmamış veya doğru oligomerize olmamış proteinler hücrenin "*protein kalite kontrol mekanizması*" olarak ifade edilen mekanizmalar ile sürekli kontrol edilir (3). Protein katlanma işlemi hatasız bir süreç değildir. Hücrelerde yeni sentezlenen proteinlerin üçte birlik bölümünün hatalı katlandığı bilinmektedir (4). Her ne kadar proteinler uygun şekilde katlanmış olsalar da ısı, oksidatif ortam ve ER stresi gibi hücrel streslere sürekli olarak maruz kaldıklarından, hücre içerisinde sıklıkla hatalı protein formlarını ortaya çıkaran konformasyonel değişimlere uğramaktadırlar. Bu durum hidrofobik kalıntıların tekrar açığa çıkmasına yol açarak protein agregatlarının oluşumuna ve dolayısıyla proteotoksisiteye neden olmaktadır (3, 4). ER içerisinde tekrarlayan katlanma sürecine dahil edilen bu proteinler nihai formuna ulaşamadıklarında ER-ilişkili protein yıkım mekanizması (ER-associated Degradation, ERAD) yoluyla yıkıma uğratılırlar (3, 4). ERAD hücrelerde istenmeyen bu proteinleri proteozomal yıkıma yönlendirerek hücreyi olası proteotoksisiteden korumanın yanı sıra fizyolojik öneme sahip proteinlerin de düzeylerini kontrol ederek hücrel homeostazisin sürdürülmesine destek olmaktadır. Bu konudaki bilinen en iyi örnekler; kolesterol biyosentezinin anahtar enzimi olan HMG-KoA redüktaz'ın ve tümör baskılayıcı protein KAI1'in yıkımından sorumlu olan proteinlerin ifade düzeylerinin düzenlenmesidir (5).

Çok basamaklı bir süreç olan ERAD, hücre içerisindeki istenmeyen proteinlerin tanınması, ubiquitine edilmesi, hücrenin sitoplazmasına retrotranslokasyonu ve dislokasyonu, substrat deglikozilasyonu, proteozomal transfer ve yıkımdan oluşan basamaklarını içermektedir. Bu fonksiyonları yerine getiren çok sayıda protein üyesi senkronize bir şekilde çalışmaktadır (Tablo 1) (4, 6). ERAD substratları ilk olarak ER lümeninde yer alan moleküler şaperon sistemi tarafından tanınarak, ER membranında yer alan ve çok sayıda protein komponentini içeren ERAD kompleksine sevk edilir. Hedef alınan substrat molekülüne göre yıkım sürecinde rol alacak komponentlerin çeşitliliği ve düzenlenme şekli değişiklik göstermektedir. Modüler olarak ERAD incelendiğinde ise substrat tanınması, retrotranslokasyonun başlatılması, ubiquitinasyon, retrotranslokasyon, proteazoma hedefleme ve proteozomal yıkım olarak detaylandırılmaktadır (7). Genel olarak her bir modüldeki proteinler stabil etkileşimler kurarken farklı modüllerdeki faktörler dinamik etkileşimler içerisindedirler. ERAD substratlarının 26S proteozoma sevk edilmesinde ubiquitinasyon anahtar basamak olarak işlev göstermektedir (8, 9). Protein ubiquitinasyonu; ubiquitin aktive edici enzim (E1), ubiquitin konjuge edici enzim (E2) ve ubiquitin ligaz (E3) enzimlerinin birlikte çalışması ile gerçekleşmektedir. Proteozomal hedeflemeye aracılık eden işaretleyici ubiquitin polipeptidinin hedef proteinlere spesifik olarak aktarımında E3 enzimleri görev almaktadır (9, 10).

ERAD'ın işleyişinde meydana gelen bozuklukların ve fonksiyonel kayıplarının kistik fibröz, alfa-1-antitripsin (AAT) yetmezliği, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi yetmiş yakın hastalığın patolojisinde rolü olduğu rapor edilmiştir (3, 5, 11, 12). Özellikle kanser hücrelerinde kontrolsüz gerçekleşen hücre proliferasyonu düşünüldüğünde; birçok hücre döngüsü faktörünün hücre içi düzeylerinin proteazom aracılı düzenlenmesi ubiquitin-proteazom sisteminin fonksiyonel bütünlüğünün korunmasını kanser hücrelerinin canlılığı için esansiyel hale getirmektedir. Bu nedenle birçok kanser hücresi için proteazom inhibitörü Bortezomib sitotoksik aktiviteye sahiptir ve Multiple miyeloma ve Mantle hücre lenfoması tedavilerinde kullanılmaktadır (13). Bortezomib'in etkisi kısmi ERAD inhibisyonu ve sonrasında gerçekleşen ER stres induksiyonu ile açıklanabilmektedir (14, 15). Dolayısıyla bazı tip kanserlerde ERAD yolağına farmakolojik olarak müdahalenin hedeflenmesi alternatif tedavi yaklaşımlarının önünü açabilmektedir.

Prostat kanseri, erkek bireylerde kanser ile ilişkili ölümlerin 2. sırasında yer almaktadır ve insidansı diğer kanser türlerine göre daha yüksektir (16, 17). Her yıl Birleşik Krallık'ta 47.000'den fazla erkeğe prostat kanseri teşhisi konmaktadır. Öte yandan bu sayı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 3,3 milyondur (16-19). Androjen reseptörü (AR) ve androjen aracılı gerçekleşen sinyal iletim mekanizmaları normal prostat bezinin gelişiminin herhangi bir aşamasında ve ayrıca prostat kanserinin moleküler patogenezinde kritik bir rol oynar (20). AR şu an için yaklaşık 100 adet üyesi bulunan ve gün geçtikçe sayıları artan steroid-nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Bugüne kadar insan genomunda yalnızca bir adet AR geni tanımlanmıştır (21). Ligand aracılığı ile uyarılmayan AR, hücrenin sitoplazmasında HSP'ler, sitoskelet elemanları ve diğer şaperonlarla etkileşimini sürdürerek kararlı yapıda tutulmaktadır (22).

Tablo 1. ER protein kalite kontrol mekanizması üyesi proteinlere ilişkin bilgiler. ER protein kalite kontrol mekanizması bileşenlerinin kısa ve alternatif isimlendirmeleri, üstlenmiş oldukları biyokimyasal fonksiyonları, kromozomal lokasyonları ve NCBI Gene ID tanımlayıcı kodları tabloda gösterilmiştir.

Protein adı	Açık adı	Sinonim isimlendirmesi	Kromozomal Lokasyonu/Exon sayısı	ERAD Fonksiyonu	NCBI Gene Numarası
INSIG1	Insulin induced gene 1	CL6	7q36.3/7	Substrata Bağlanma ve Katılımı	3638
INSIG2	Insulin induced gene 2	INSIG-2	2q14.1-q14.2/7	Substrata Bağlanma ve Katılımı	51141
BAP31	B cell receptor associated protein 31	CDM, DDCH, BCAP31, 6C6-AG, DXS1357E	Xq28/8	Substrata Bağlanma ve Katılımı	10134
ERLIN1	ER lipid raft associated 1	KE04, KE04, SPFH1, SPG62, Erlin-1, C10orf69	10q24.31/13	Substrata Bağlanma ve Katılımı	10613
ERLIN2	ER lipid raft associated 2	NET32, SPFH2, SPG18, C8orf2, Erlin-2	8p11.23/14	Substrata Bağlanma ve Katılımı	11160
XTP3-B	ER lectin 1	ERLEC-1, CIM, HEI117, C2orf30, CL25084, XTP3TBP	2p16.2/16	Glikan bağlayan	27248
ERMan1	Mannosidase alpha class 1B member 1	Mns1p, MRT15, ERMAN1, MANA-ER	9q34.3/14	Glikan kırılması	11253
EDEM1	ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 1	EDEM	3p26.1/13	Glikan kırılması	9695
EDEM2	ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 2	C20orf31, C20orf49, bA4204.1	20q11.22/11	Glikan kırılması	55741
EDEM3	ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 3	C20orf22	1q25.3/21	Glikan kırılması	80267
PDI	Prolyl 4-hydroxylase subunit beta	P4HB, DSI, GIT, PHDB, PDIA1, PO4DB; PO4HB, PROHB, CLCRP1, ERBAZL, P4Hbeta	17q25.3/10	Disülfid bağı düzenleyen	5034
BIP	Heat shock family A (Hsp70) member 5	GRP78, HEL-S-89n, HSPA5	9q33.3/8	Şaperon Hsp70	3309
GRP94	Heat shock protein 90 beta family member 1	HSP90B1, ECGP, GP96, GRP94, HEL-S-125m, HEL35, TRA1	12q23.3/18	Şaperon Hsp90	7184
ERdj4	DNA J heat shock protein family (Hsp40) member B9	DNAJB9, MDG-1, MDG1, MST049, MSTP049	7q31.1, 14q24.2-q24.3/3	Şaperon Hsp40	4189
ERdj5	DNA J heat shock protein family (Hsp40) member C10	JPDI, MTHr, PDIA19, DNAJC10	2q32.1/26	Şaperon Hsp40	54431
Derlin2	Derlin 2	DERL2, CGI-101, DERtrin-2, F-LAN-1, F-LANa, FLANa, derlin-2	17p13.2/8	Rhomboid pseudoproteaz	51009
Derlin3	Derlin 3	DERL3, C22orf14, IZP6, LLN2, derlin-3	22q11.23/8	Rhomboid pseudoproteaz	91319
UBAC2	UBA domain containing 2	PHGDHL1	13q32.3/11	Rhomboid pseudoproteaz	337867
RHBDL4	Rhomboid domain containing 1	RHBDD1, RRP4	2q36.3/15	Rhomboid proteaz	84236
UbxD2	UBX domain protein 4	Erasin, UBXN4, UBXD1,	2q21.3/13	p97/VCP adaptör	23190
UbxD8	UBX domain protein 8	UBXN3B, ETEA, FAF2	5q35.2/11	p97/VCP adaptör	23197
VIMP	VCP interacting membrane protein	SelS, SELONOS, AD-015, ADO15, SBB18, SELS, SEPS1, Selenoprotein S	15q26.3/7	p97/VCP adaptör	55829
NGly1	N-glycanase 1	PNGaz1, CDDG, CDG1V, PNG-1, PNG1	3p24.2/16	Deglukozilasyon	55768
UBQLN1	Ubiquilin-1	Ubqln1, DA41, DSK2, PLIC-1, UBQN, XDRP1	9q21.32, 9q21.2, q21.3/12	Mekik faktörü	29979
hHR23A	RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein	RAD23A, HR23A	19p13.13/8	Mekik faktörü	5886
hHR23B	RAD23 homolog B, nucleotide excision repair protein	RAD23B, HR23B, P58,	9q31.2/12	Mekik faktörü	5887
DNAJB2	DNA J heat shock protein family (Hsp40) member B2	HSJ1, CMT2T, DSMA5, HSJ-1, HSPF3	2q35/9	Mekik faktörü	3300
Ubl4A	Ubiquitin like 4 A	GET5, DX254E, DXS254E, G6PD, GDX, MDY2, TMA24, UBL4	Xq28/4	Mekik faktörü	8266
Bag6	BAG cochaperone 6	BAT3, Scythe, D3, D6S52E	6p21.33/31	Mekik faktörü, Şaperon	7917

Ligand bağımlı bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan AR androjen uyarımı sonrasında ardışık konformasyonel değişimlere uğrayarak aktif transkripsiyon faktörü formuna dönüşür ve hücrenin nükleusuna transport olur. AR'nin DNA-reseptör ve reseptör-protein etkileşimleri konformasyonel değişimler aracılığıyla kontrol edilmektedir (21). Ligand uyarımı sonrasında ardışık konformasyonel değişimler geçiren AR'nin DNA-reseptör ve reseptör-protein etkileşimleri sitokiyometrik düzeydeki değişimler ile kontrol edilmektedir (21, 23). Ligand ile stimüle olan AR, koaktivatörler ve genel transkripsiyon faktörleri ile kompleksler oluşturarak, androjene cevap veren genlerin *cis-acting element* olarak bilinen ARE'lere seçici şekilde bağlanarak androjen hedef genlerinin transkripsiyonlarını modüle etmektedir (24). Bu nedenle ARE'lerine, AR aracılı gen ekspresyonunun doğrudan düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir (24, 25). Palindromik dizi organizasyonuna sahip olan klasik androjen cevap elementleri (cARE), iki adet heksamerik yarımsar bölgenin çevrelediği 3-5 bp'lik aralayıcı diziyi de içeren 15 bp'lik özelleşmiş motiflerden oluşmaktadır (25). cARE'ler 5'-AGAACAxxxTGTTCT-3' konsensüs motifini taşıırken seçici androjen cevap elementi (sARE) olarak tanımlanan bölgeler ise cARE'lerden farklı olarak 5'-AGAACAxxxAGAACA-3' formundaki direkt tekrar düzenine sahiptirler (24, 25). AR'nin seçici şekilde bağlandığı DNA segmentleri evrimsel süreçte büyük oranda korunmuş ve benzer dizi organizasyonuna sahip konsensüs dizilerdir. Androjene cevap oluşturan genlerin regülatör bölgelerinde en az 9 nükleotidin eşleşme gösterdiği konsensus ARE dizileri tanımlanmıştır (24). ARE'leri de içeren gen ifadesini kuvvetlendiren bu arttırıcı (enhancer) bölgeler, doku özgül çalışan genlerin promotor bölgelerinin içinde ya da yakınında bulunmaktadır (25). Bu genlerden en iyi bilinenleri prostat spesifik antijen (PSA), transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), Myc proto-onkogen proteini (MYC), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFA), interlökin-6 (IL6), protein kinaz C delta (PRKCD) ve steroid metabolizmasında ve redoks ortamının düzenlenmesinde rol alan bazı genlerdir (26-28).

Androjene yanıt veren genlerin tanımlanması ve bunların karakterizasyonu, androjenlerin hücreler üzerindeki etkisinin moleküler mekanizmaları hakkında bilgi sağlamakla birlikte prostat kanserinin teşhisi, prognozu, önlenmesi veya tedavisine yönelik yeni yaklaşımlara yol gösterici olabilmektedir. Bu çalışmada ER'deki protein kalite kontrolünde rol alan INSIG1, INSIG2, BAP31, ERLIN1, ERLIN2, XTP3-B, ERMan1, EDEM1, EDEM2, EDEM3, PDI, BIP, GRP94, ERdj4, 5, Derlin2, Derlin3, UBAC2, RHBDL4, UbxD2, UbxD8, VIMP, NGly1, Ubiquilin-1, hHR23A, hHR23B, DNAJB2, Ubl4A ve Bag6 olmak üzere 29 adet proteini kodlayan genin promotor ve promotor bölge yakınındaki olası fonksiyonel ARE bölgeleri in silico yaklaşım ile tanımlanmıştır. Sonuçlarımız, ERAD'da görev alan incelediğimiz tüm protein komponentlerinin androjen sinyali aracılığıyla düzenlenebileceğini önermektedir.

2. Materyal ve Metot

Hedef genlerin promotor dizi bilgilerine erişilmesi

Hedef genlerin promotor dizilerine (-9999 ile +1 arası) California üniversitesi, Santa Cruz (UCSC) genom tarayıcısı ve ökaryotik promotor veri tabanı (EPD)'ndan ulaşılarak dizi bilgileri çıkartıldı.

Varsayılan ARE bölgelerinin benzeşim matrix'leri ile araştırılması

Androjen reseptörü bağlanma motifi (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACAxxxAGAACA) için varsayılan bağlanma bölgelerinin araştırılması için hedef genleri kodlayan DNA sekansları Matinspector biyoinformatik aracına (Genomatix Software, Munich, Germany, <http://www.genomatix.de>) aktarıldı. Matrix benzeşim oranındaki eşik sınır 1,0 olarak belirlenerek V\$GREF benzeşim matrixi aracılığı ile olası ARE motifleri incelendi. Varsayılan ARE bölgelerinin tanımlanması için V\$GREF matrixi altında yer alan ARE.01, ARE.02, ARE.03 ve ARE.04 alt matrixleri kullanıldı. Elde edilen benzeşim verileri hedef genlerin promotor haritaları üzerinde lokasyonları ile sunuldu. Benzeşim verilerine ilişkin detaylı bilgiler ise tablolaştırılarak ek bilgiler bölümünde paylaşıldı.

3. Bulgular

İn silico analiz ERAD komponentlerinin androjen sinyalizasyonu yolu ile düzenlenebileceğini desteklemektedir.

Öncelikle memeli ERAD'ında rol oynayan protein komponentleri belirlendi (Tablo 1). Analizlere dahil edilen 29 proteinlerini kodlayan genlere ilişkin promotor ve promotor bölge yakınındaki DNA dizileri (9999 ile +1) UCSC ve EPD veri tabanları kullanılarak FASTA formatında ekstrakte edildi ve AR için spesifik bağlanma motifleri olan varsayılan ARE bölgeleri matinspector biyoinformatik aracı kullanılarak analiz edildi. Bu doğrultuda ERAD ile ilişkili INSIG1, INSIG2, BAP31, ERLIN1, ERLIN2, XTP3-B, ERMan1, EDEM1, EDEM2, EDEM3, PDI, BIP, GRP94, ERdj4, 5, Derlin2, Derlin3, UBAC2, RHBDL4, UbxD2, UbxD8,

VIMP, NGly1, Ubiquilin-1, hHR23A, hHR23B, DNAJB2, Ubl4A ve Bag6 genleri için analizler gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen 29 hedef gen için tanımlanan varsayılan ARE bölgeleri Tablo 2’de sunulmuştur. Her bir gen için tanımlanan varsayılan ARE bölgelerine ilişkin lokasyon, matrix skorları, benzerlik oranları ve homoloji ilişkilerinin detaylı gösterimleri excel dosyasında (Ek Bilgiler) sunulmuştur.

Tablo 2. ER protein kalite kontrol mekanizması ile ilişkili genlerin promotor ve promotor bölge yakınında tanımlanan varsayılan ARE'ler

Gen Adı	Tanımlanan Varsayılan ARE Bölgelerinin sayısı
INSIG1	14
INSIG2	14
BAP31	5
ERLIN1	12
ERLIN2	7
XTP3-B	11
ERMan1	8
EDEM1	7
EDEM2	14
EDEM3	20
PDI	1
BIP	3
GRP94	17
ERdj4	12
ERdj5	20
Derlin2	8
Derlin3	2
UBAC2	8
RHBDL4	18
UbxD2	9
UbxD8	18
VIMP	16
NGly1	18
Ubiquilin-1	10
hHR23A	2
hHR23B	8
DNAJB2	6
Ubl4A	11
Bag6	13

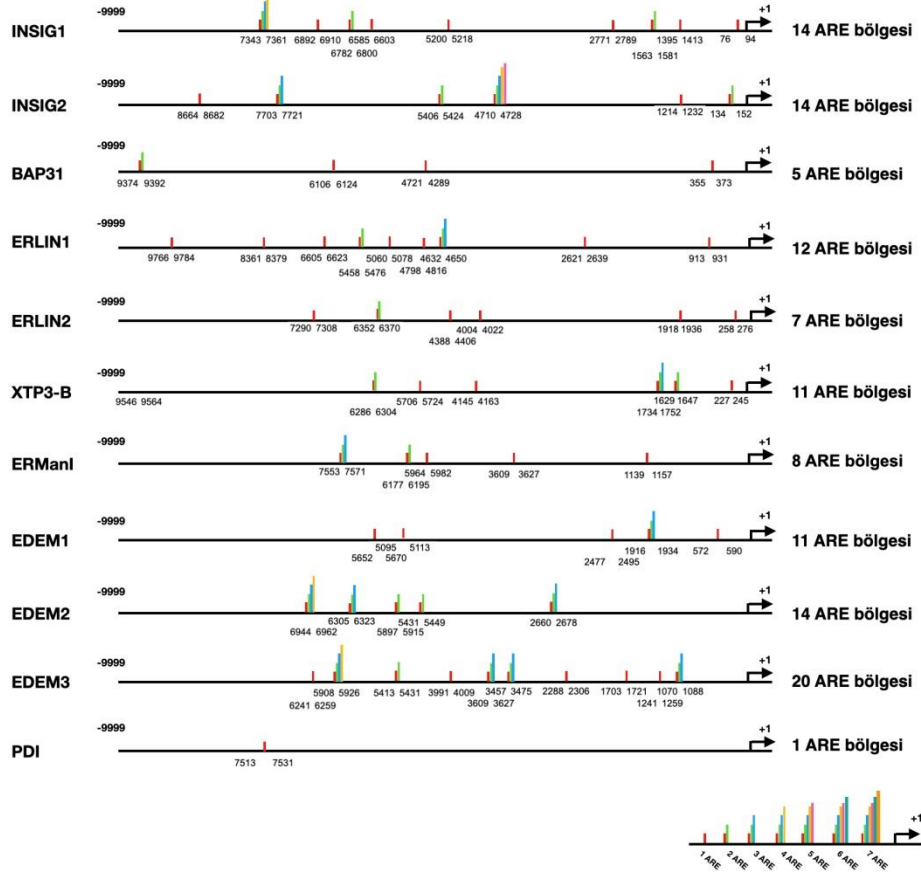
4.Tartışma

Sekretör yolağa giriş için portal görevi üstlenen ER’de hücrenin toplam protein sentezinin %30’luk bölümü gerçekleşmektedir (29). Sekretör ya da transmembranal özellikteki bu proteinlerin sentezi ER ile etkileşim halindeki ribozomlar tarafından gerçekleştirilmektedir. ER, yeni sentezlenen polipeptitlere koruyucu moleküler grupların ilavesi gibi post-translasyonel modifikasyonların gerçekleştirilmesine ortam sağlamaktadır (7). Sentezi yeni gerçekleşen proteinler biyolojik olarak aktif formlarına ulaşabilmeleri için bir seri katlanma sürecine tabi tutulurlar ve bu süreç hatasız devam eden bir süreç değildir (4). ER’ye bağlı ribozomlarda yeni sentezlenen proteinlerin üçte birlik bölümünün hatalı katlandığı bilinmektedir (4, 6). Her ne kadar proteinler uygun şekilde katlanmış olsalar da ısı, oksidatif çevre ve ER stresi gibi hücrel streslere sürekli olarak maruz kalan proteinlerde sıklıkla konformasyonel kayıplar gözlenmektedir. Bu durum hidrofobik kalıntıların tekrar açığa çıkmasına yol açarak hücre içerisinde protein agregatlarının oluşumuna ve dolayısıyla hücrel düzeyde proteotoksisiteye neden olmaktadır (4). Bu nedenle canlı hücrelerde anormal formdaki proteinlerin denetlenerek uzaklaştırılması için karmaşık denetleme mekanizmaları evrimleşmiştir (6, 15). ERAD adı verilen hücrel mekanizma hatalı katlanmış ya da doğru oligomerize olamamış istenmeyen proteinler ile birlikte fizyolojik öneme sahip anahtar proteinlerin endojen düzeylerini regüle etmektedir (6, 15, 30). Oldukça karmaşık bir mekanizma olan ERAD çok sayıdaki moleküler basamağın senkron şekilde çalıştığı ve yıkıma uğrattılacak protein substratına özgül olarak protein komponentlerinin çeşitliliği ve kombinasyonunun

değiştirdiği ileri düzeyde regüle edilen bir süreçtir (Tablo 1) (4, 7). ERAD’ın fonksiyonunda gözlenen kayıpların kistik fibröz, α 1-antitripsin (AAT) yetmezliği, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer, Huntington hastalıkları), viral enfeksiyon ve albinizm gibi yetmiş yakın hastalığın patolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (5). Özellikle ERAD’da gözlenen hatalı regülasyonların ve fonksiyonel kayıpların karsinogeneze büyük oranda destek verdiği bilinmektedir (31). Bununla birlikte ERAD’ın yüksek sekretuar kapasiteye sahip hücrelerde kritik düzeyde roller üstlenmektedir (32). Prostat hücreleri yüksek sekresyon yeteneğine sahip ve hormonal düzeyde ileri derecede regüle olan hücrelerdir (16, 33). Prostat bezindeki tübülo alveolar yapıdaki bezlerdeki hücrelerin anormal gelişimi sonucunda prostat kanseri gelişmektedir (16).

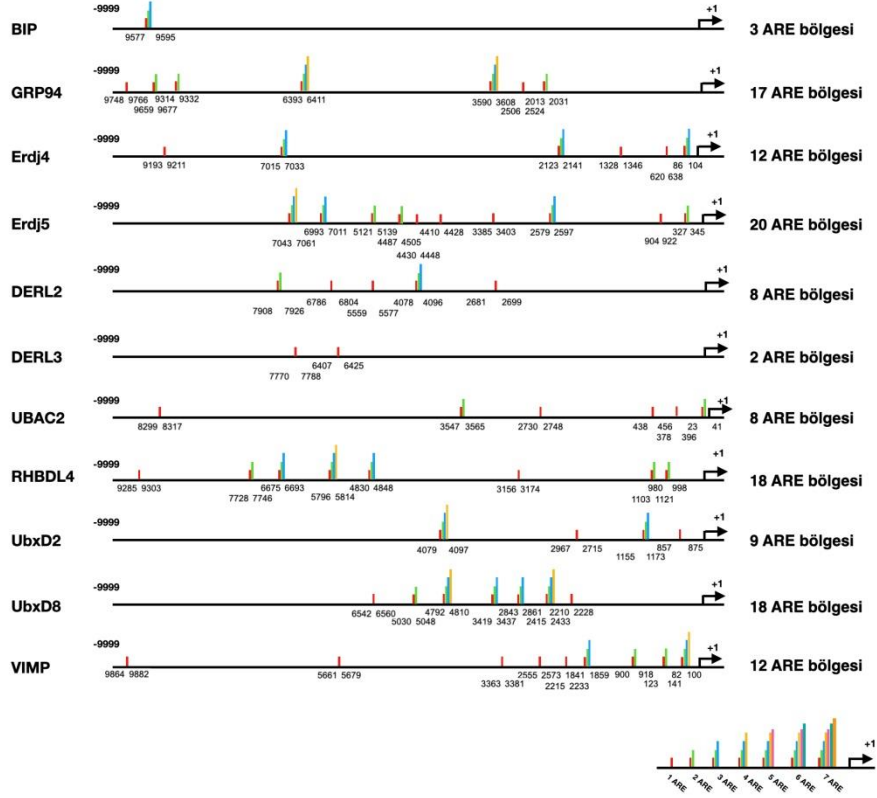
Prostat kanseri, erkek bireyler arasında cilt kanserinden sonra en sık görülen kanser türlerinin başında yer almaktadır. Özellikle bozulmuş AR sinyalizasyonunun karsinogenez sürecine destek verdiği bilinmektedir (16, 17, 22, 28). Ligand bağımlı bir transkripsiyon faktörü olan AR uyarımı ile AR hedef genlerinin ifadesini düzenlemektedir. Bu süreçte AR androjene cevap veren genlerin *cis-acting element* olarak bilinen ARE'lere seçici bir şekilde bağlanarak androjen hedef genlerinin transkripsiyonlarını modüle etmektedir (24).

Bugüne kadar çok sayıda AR hedef geni karakterize edilmiştir. Bu genlerden en iyi bilinenleri prostata spesifik antijen (PSA), transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), Myc proto-onkogen proteini (MYC), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFA), interlökin-6 (IL6), protein kinaz C delta (PRKCD) ve steroid metabolizmasında ve redoks ortamının düzenlenmesinde rol alan bazı genlerdir (26-28). Prostatın karsinogenez sürecinin altında yatan mekanizmaların detaylarına ilişkin ayrıntıların anlaşılması ve diğer moleküler sinyal mekanizmaları üzerindeki düzenleyici etkilerinin karakterize edilmesi son derece önemlidir.

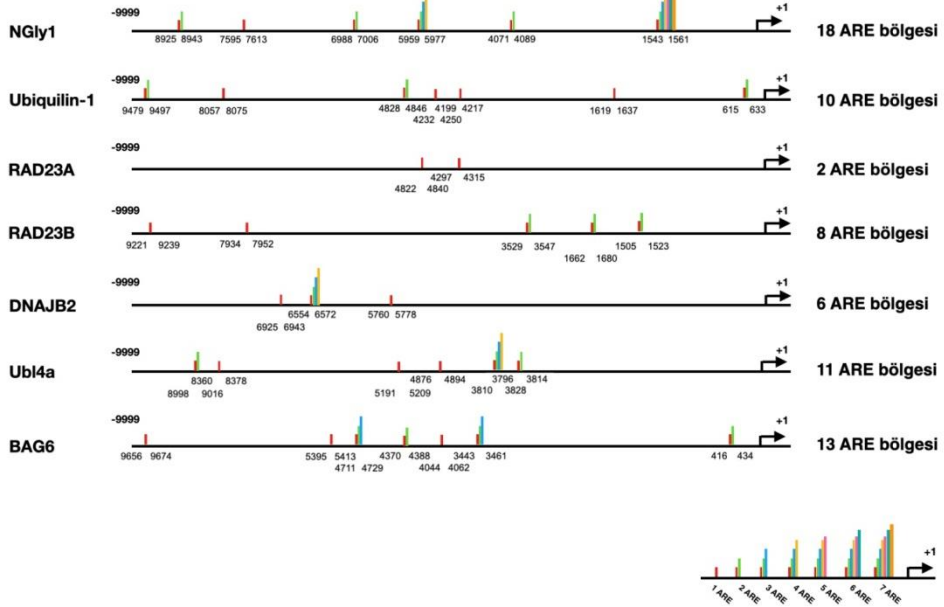


Şekil 1. *In silico* analizlerde ER protein kalite kontrol mekanizması ile ilişkili INSIG1, INSIG2, BAP31, ERLIN1, ERLIN2, XTP3-B, ERMan1, EDEM1, EDEM2, EDEM3 ve PDI genlerinin promotor ve promotor bölge yakınında tanımlanan varsayılan ARE'lere ilişkin lokasyonlar. Hedef genlerin promotor dizi bilgileri Matinspector biyoinformatik aracı ile analiz edilmiştir. V\$GREF matrixi altında yer alan ARE 01. 02. 03. 04. alt matrixleri (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACAxixAGAACA) androjen reseptörünün bağlanacağı konsensüs etkileşim motiflerini belirlemek için kullanılmıştır. Her bir renkli çubuk, aynı konumdaki farklı varsayılan ARE bölgeleri temsil etmektedir.

ERAD'ın hormonal düzeydeki regülasyonuna ilişkin literatürde oldukça sınırlı veri yer almaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar glikokortikoidlerin ER stresini inhibe ettiğini göstermiştir (34). Bununla birlikte Das ve arkadaşları ise 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada glikokortikoidlerin, doğru protein katlanmasını teşvik ederek hatalı katlanan proteinlerin degradasyonunu kuvvetlendirdiğini ve bu yol ile ince barsak sekretör hücrelerinde ER stresinin aşılmasında görev aldığını göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada ERAD ile ilişkili EDEM1 geninin bir glikokortikoid olan deksametazon uygulaması sonrası gen ifadesinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte *RNAi* aracılı olarak EDEM1 ifadesinin susturulması sonrası uygulanan deksametazon ile EDEM1 ifadesinin kısmen telafi edildiği belirlenmiştir. Benzer şekilde deksametazon uygulaması ile ERAD'da görev aldığı bilinen SEC61 ve p97/VCP gen ifadelerinde de düşük düzeylerde artışlar saptanmıştır (34). Bu sonuçlar doğrultusunda deksametaszonun ER stresi öncesinde biyosentez yüküne karşı olarak ER'nin adaptasyonunda rol oynadığı önerilmiştir. Barsak sekretör hücrelerinde deksametazon aracılığı ile UPR'den bağımsız olarak ERAD'ın düzenlendiği ve ER stresi öncesi biyosentetik yüke karşı ER'nin adaptasyonunun deksametazon aracılığı ile gerçekleştirildiği de önerilmiştir (34). Prostat kanseri hücre kültürü modeli ile yürütülen bir diğer çalışmada androjen uygulaması sonrası ERAD ile ilişkili Hrd1, gp78, p97/VCP, SVIP, Derlin1, Ufd1, Npl4 ve OS9 üyelerinin gen ve protein ifadesi düzeyinde androjen uyarımına paralel bir şekilde regüle olduğu gösterilmiştir (32). Aynı çalışmada *in silico* analizlerde ERAD üyelerinin promotor ve promotor bölge yakınında varsayılan ARE dizilerinin varlığı belirlenerek rapor edilmiştir (32).



Şekil 2. İn silico analizlerde ER protein kalite kontrol mekanizması ile ilişkili BIP, GRP94, ERdj4, 5, Derlin2, Derlin3, UBAC2, RHBDL4, UbxD2, UbxD8 ve VIMP genlerinin promoter ve promoter bölge yakınında tanımlanan varsayılan ARE'lere ilişkin lokasyonlar. Hedef genlerin promoter dizi bilgileri Matinspector biyoinformatik aracı ile analiz edilmiştir. V\$GREF matrixi altında yer alan ARE 01. 02. 03. 04. alt matrixleri (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACxxxAGAACA) androjen reseptörünün bağlanacağı konsensüs etkileşim motiflerini belirlemek için kullanılmıştır. Her bir renkli çubuk, aynı konumdaki farklı varsayılan ARE bölgeleri temsil etmektedir.



Şekil 3. İn silico analizlerde ER protein kalite kontrol mekanizması ile ilişkili NGly1, Ubiquilin-1, hHR23A, hHR23B, DNAJB2, Ubl4A ve Bag6 genlerinin promoter ve promoter bölge yakınında tanımlanan varsayılan ARE'lere ilişkin lokasyonlar. Hedef genlerin promoter dizi bilgileri Matinspector biyoinformatik aracı ile analiz edilmiştir. V\$GREF matrixi altında yer alan ARE 01. 02. 03. 04. alt matrixleri (TGTTCTxxxAGAACA, AGAACxxxAGAACA) androjen reseptörünün bağlanacağı konsensüs etkileşim motiflerini belirlemek için kullanılmıştır. Her bir renkli çubuk, aynı konumdaki farklı varsayılan ARE bölgeleri temsil etmektedir.

Bu çalışmada, matinspector biyoinformatik aracı ile INSIG1, INSIG2, BAP31, ERLIN1, ERLIN2, XTP3-B, ERMan1, EDEM1, EDEM2, EDEM3, PDI, BIP, GRP94, ERdj4, 5, Derlin2, Derlin3, UBAC2, RHBDL4, UbxD2, UbxD8, VIMP, NGly1, Ubiquilin-1, hHR23A, hHR23B, DNAJB2, Ubl4A ve Bag6 dahil olmak üzere toplam 29 adet ERAD ile ilişkili hedef genin AR aracılı olası regülasyonunu anlamak üzere promotor ve promotor bölge yakınlıklarında varsayılan ARE motifleri incelenmiştir. Sonuçlarımız hedef genlerin promotor bölgelerinde (-9999 ile +1) çok sayıda potansiyel varsayılan ARE motiflerinin bulunduğunu göstermiştir (Şekil 1 – 3) (Tablo 2). Belirlenen bu motifler daha önce androjenler ile regüle olduğu tanımlanan ERAD ile ilişkili üyelere ek olarak ERAD'ın diğer komponentlerinde androjenler ile gen ve protein ifadesi düzeyinde regüle edilebileceğini önermektedir.

5.Sonuç

Günümüzde çok sayıdaki araştırma ekibi tarafından memeli ERAD'ı yoğun olarak çalışılrsa da ERAD'ın hücre içi regülasyonu ve özellikle prostat kanserindeki regülasyonuna ilişkin detayları ortaya koyan veriler oldukça sınırlıdır. Sonuçlarımız ERAD üyelerinin androjenler ile kompleks bir şekilde düzenlenebileceğini önermesine karşın in silico olarak tanımlanan bu varsayılan ARE dizilimlerinin fonksiyonelliğinin belirlenebilmesi ve androjenlerin ERAD üzerindeki kapsamlı rolünün anlaşılabilmesi için daha ileri analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Olası bu regülasyon prostat kanserine yönelik geliştirilecek yeni tedavi yaklaşımları için ERAD'ın iyi bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynakça

- [1] Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cellular and molecular life sciences*. 2016;73(1):79-94.
- [2] Rapoport TA. Protein translocation across the eukaryotic endoplasmic reticulum and bacterial plasma membranes. *Nature*. 2007;450(7170):663-9.
- [3] Hegde RS, Ploegh HL. Quality and quantity control at the endoplasmic reticulum. *Current opinion in cell biology*. 2010;22(4):437-46.
- [4] Morito D, Nagata K. Pathogenic hijacking of ER-associated degradation: Is ERAD flexible? *Molecular cell*. 2015;59(3):335-44.
- [5] Guerriero CJ, Brodsky JL. The delicate balance between secreted protein folding and endoplasmic reticulum-associated degradation in human physiology. *Physiological reviews*. 2012;92(2):537-76.
- [6] Araki K, Nagata K. Protein folding and quality control in the ER. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011;3(11):a007526.
- [7] Christianson JC, Ye Y. Cleaning up in the endoplasmic reticulum: ubiquitin in charge. *Nature structural & molecular biology*. 2014;21(4):325-35.
- [8] Mehnert M, Sommer T, Jarosch E. ERAD ubiquitin ligases Multifunctional tools for protein quality control and waste disposal in the endoplasmic reticulum. *BioEssays*, 2010; 32 (10): 905-913.
- [9] Claessen JH, Kundrat L, Ploegh HL. Protein quality control in the ER: balancing the ubiquitin checkbook. *Trends Cell Biol*. 2012;22:22–32.
- [10] Bonifacino JS, Weissman AM. Ubiquitin and the control of protein fate in the secretory and endocytic pathways. *Annu Rev Cell Dev Biol* 14:19-57.
- [11] Needham PG, Brodsky JL. How early studies on secreted and membrane protein quality control gave rise to the ER associated degradation (ERAD) pathway: the early history of ERAD. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(11):2447-57.
- [12] Scheper W, Hoozemans JJ. The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: a neuropathological perspective. *Acta neuropathologica*. 2015;130(3):315- 31.
- [13] Adams J, Kauffman M. Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib). *Cancer Invest*. 2004;22(2):304-11.
- [14] Fribley A, Wang CY. Proteasome inhibitor induces apoptosis through induction of endoplasmic reticulum stress. *Cancer Biol Ther*. 2006;5(7):745-8.
- [15] Szokalska A, Makowski M, Nowis D, Wilczynski GM, Kujawa M, Wójcik C, et al. Proteasome inhibition potentiates antitumor effects of photodynamic therapy in mice through induction of endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response. *Cancer Res*. 2009;69(10):4235-43.
- [16] Swami U, McFarland TR, Nussenzveig R, Agarwal N. Advanced Prostate Cancer: Treatment Advances and Future Directions. *Trends Cancer*. 2020;6(8):702-715.
- [17] Galani P. Diagnosis&Prognosis of Prostate Cancer. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(5):S49.

- [18] Cipolla BG, Mandron E, Lefort JM, Coadou Y, Della Negra E, Corbel L, et al. Effect of sulforaphane in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer prevention research*. 2015;8(8):712-9.
- [19] Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World journal of urology*. 2017;35(6):867-74.
- [20] Brooke GN, Bevan C. The role of androgen receptor mutations in prostate cancer progression. *Current genomics*. 2009;10(1):18-25.
- [21] Gao W, Bohl CE, Dalton JT. Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chemical reviews*. 2005;105(9):3352-70.
- [22] Bennett NC, Gardiner RA, Hooper JD, Johnson DW, Gobe GC. Molecular cell biology of androgen receptor signalling. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010;42(6):813-27.
- [23] Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandarlapaty S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer cell*. 2011;19(5):575-86.
- [24] Horie-Inoue K, Bono H, Okazaki Y, Inoue S. Identification and functional analysis of consensus androgen response elements in human prostate cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;325(4):1312-7.
- [25] Shaffer PL, Jivan A, Dollins DE, Claessens F, Gewirth DT. Structural basis of androgen receptor binding to selective androgen response elements. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(14):4758-63.
- [26] Bolton EC, So AY, Chaivorapol C, Haqq CM, Li H, Yamamoto KR. Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev*. 2007;21(16):2005-17.
- [27] Jariwala U, Prescott J, Jia L, Barski A, Pregizer S, Cogan JP, et al. Identification of novel androgen receptor target genes in prostate cancer. *Mol Cancer*. 2007;6:39.
- [28] Jin HJ, Kim J, Yu J. Androgen receptor genomic regulation. *Transl Androl Urol*. 2013;2(3):157-177.
- [29] Bastiaansen KC, Otero-Asman JR, Luirink J, Bitter W, Llamas MA. Processing of cell-surface signalling anti-sigma factors prior to signal recognition is a conserved autoproteolytic mechanism that produces two functional domains. *Environmental microbiology*. 2015;17(9):3263-77.
- [30] Friedlander R, Jarosch E, Urban J, Volkwein C, Sommer T. A regulatory link between ER-associated protein degradation and the unfolded-protein response. *Nature cell biology*. 2000;2(7):379-84.
- [31] Tsai YC, Weissman AM. The unfolded protein response, degradation from the endoplasmic reticulum, and cancer. *Genes & cancer*. 2010;1(7):764-78.
- [32] Erzurumlu Y, Ballar P. Androgen mediated regulation of endoplasmic reticulum- associated degradation and its effects on prostate cancer. *Sci Rep*. 2017;7:40719.
- [33] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: A New Prostate-specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer. *Cancer research*. 1999;59(23):5975-9.
- [34] Das I, Png CW, Oancea I, Hasnain SZ, Lourie R, Proctor M, et al. Glucocorticoids alleviate intestinal ER stress by enhancing protein folding and degradation of misfolded proteins. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(6):1201-16.

Web Sayfaları

Genomatix Software, MatInspector, Munich, Germany. Available from:

[http://www.genomatix.de/cgi-](http://www.genomatix.de/cgi-bin/eldorado/main.pl?s=8a065286baae1e0945d3d9294f299d6d;SELECTION=reg)

[bin/eldorado/main.pl?s=8a065286baae1e0945d3d9294f299d6d;SELECTION=reg](http://www.genomatix.de/cgi-bin/eldorado/main.pl?s=8a065286baae1e0945d3d9294f299d6d;SELECTION=reg) (Last accessed: October 2020)

Romatizmal Hastalıklarda Yoga

Yoga in Rheumatic Diseases

Yasemin ACAR^{1*} , Nursen İLÇİN² 

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Ö Z E T

Yoga, binlerce yıl önce Hindistan'da ortaya çıkan, bireyin fiziksel, zihinsel, duygusal ve spirütuél boyutlarına denge ve sağlık getirmek için tasarlanan eski bir disiplindir. Son yıllarda sağlık için yoga uygulaması dünya çapında popüler hale gelmiştir. Esnekliği artırmak, genel kondisyonu, genel sağlığı, fiziksel uygunluğu iyileştirmek ve stresi azaltmak yogaya başlamak için en çok bildirilen nedenlerdir. Yoga yararlı etkilerinden dolayı alternatif bir terapötik yaklaşım olarak bilinir. Klinik yoga, hastalığı önlemek, iyileştirmek ve/veya düzeltmek için geleneksel yoga uygulamalarının kullanımını içerir. Romatizmal hastalıklar eklemlerde ağrı, şişlik, sertlik ve fonksiyon kaybına neden olarak bireylerin yaşam kalitesinde azalma ve engelliliğe neden olabilir. Artrit hastalarının yönetiminde ilaç ve cerrahi müdahalenin yanı sıra öz-yönetim, fizik tedavi, ergoterapi, kilo kaybı gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar önerilmektedir. Öz yönetimin ve fiziksel aktivitenin artmasının rolü, artritin tedavisinde büyük önem taşır. Terapötik etkilerinden dolayı yoga romatizmal hastalığı olanlar için alternatif bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Son yıllarda romatoid artrit, osteoartrit ve fibromyalji gibi romatizmal hastalıklarda yoganın etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar artmaktadır. Mekanizması tam olarak açıklanamasa da yoganın özellikle ağrı üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastalık semptomları, fonksiyon, psikolojik durum, uyku ve yaşam kalitesinde iyileşmeler bildirilmiştir. Fiziksel duruşlar, nefes çalışmaları, meditasyon ve yoga felsefesi birlikte uygulandığında daha etkili sonuçlar gözlenmiştir. Fakat çalışmalardaki randomizasyon eksiklikleri, küçük örneklem büyüklükleri, yoga müdahalelerinin standardizasyonunun olmaması ve müdahalelerin değişen dozajları nedeniyle çalışma sonuçlarının dikkatli yorumlanması gereklidir. Çalışmaların tüm bu sınırlamalarına rağmen, yoga artrit için umut verici bir yöntemdir. Yoga, romatoid artrit, osteoartrit, fibromyalji sendromu olan hastalar için yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Yoga, Romatizmal Hastalıklar, Romatoid Artrit, Osteoartrit, Fibromyalji

Alınış / Received: 30.06.2020 Kabul / Accepted: 06.10.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Yoga is an ancient discipline that emerged in India thousandans of years ago, designed to bring balance and health to the physical, mental, emotional and spiritual dimensions of the individual. Yoga practice for health has become popular worldwide in recent years. Increasing flexibility, improving overall condition, overall health, physical fitness, and reducing stress are the most reported reasons for starting yoga. Yoga is known as an alternative therapeutic approach due to its beneficial effects. Clinical yoga involves the use of traditional yoga practices to prevent, cure and / or ameliorate disease. Rheumatic diseases can cause pain, swelling, stiffness and loss of function in the joints, leading to decreased quality of life and disability. In the management of arthritis patients, non-pharmacological approaches such as self-management, physical therapy, ergotherapy, weight loss, as well as drug and surgical intervention are recommended. The role of self-management and increased physical activity is of great importance in the treatment of arthritis. Due to its therapeutic effects, yoga can be considered as an alternative approach for those with rheumatic disease. In recent years, studies investigating the effectiveness of yoga in rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia have been increasing. Although the mechanism is not fully explained, yoga has been reported to have positive effects especially on pain. In addition, improvements in disease symptoms, function, psychological state, sleep and quality of life have been reported. More effective results were observed when physical postures, breathing exercises, meditation and yoga philosophy were applied together. However, due to lack of randomization in studies, small sample sizes, lack of standardization of yoga interventions and changing dosages of interventions, study results should be interpreted with caution. Despite all these limitations of studies, yoga is a promising method for arthritis. Yoga can be considered as an adjunct therapy for patients with rheumatoid atritis, osteoarthritis, fibromyalgia syndrome.

Keywords: Yoga, Rheumatic Diseases, Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, Fibromyalgia



1.Giriş

Yoga, binlerce yıl önce Hindistan'da öğretmenden öğrenciye aktarılan sözlü bir gelenek olarak ortaya çıkmıştır. Bireyin fiziksel, zihinsel, duygusal ve spirüüel boyutlarına denge ve sağlık getirmek için tasarlanmış eski bir disiplindir (1). Yoga kelimesi Sanskritçe *yuj* kelimesinden köken alır, 'bağlamak, bir araya gelmek' anlamına gelir (2). Yoganın 8 kolu vardır. Bunlar: yamalar (ahlaki kurallar), niyamalar (beslenecek nitelikler), asanalar (postürler/hareketler), pranayama (nefes egzersizleri), pratyahara (duyuların geri çekilmesi), dharana (konsantrasyon), dhyana (meditasyon), samadhi (kendini gerçekleştirme, aydınlanma) (2, 3).

Ortak bir felsefeyi paylaşan ve çeşitli yaşam tarzı uygulamalarını içeren birkaç yoga dalı vardır. Yoga türleri arasında Hatha ve İyengar Yoga sağlığı geliştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Hatha yoga tüm yoga tarzlarının temelidir, Batı kültürlerinde en yaygın şekilde uygulanmaktadır. Hatha yoga genellikle solunum teknikleri (pranayama), derin gevşeme (savasana) ve / veya meditasyon ile koordine olan, akıcı veya statik olabilen bir dizi fiziksel poz (asana) içerir. İyengar yoga, hastalık, sakatlık veya yaştan bağımsız olarak bireyler tarafından güvenle uygulanacak şekilde tasarlanmış bir Hatha yoga tarzıdır. Blok, sandalye, kayış ve minder gibi aksesuarlar kullanılarak her katılımcının yetenek ve hareketlilik seviyesine göre uygulamayı kişiselleştiren daha yumuşak bir yoga şeklidir.

Sağlık için yoga uygulaması Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında popüler hale gelmiştir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada Amerikalı yoga uygulayıcıların sayısının 36 milyonun üzerinde olduğu bildirilmiştir (4). Amerika'da yapılan bir diğer araştırmaya göre, düzenli yoga uygulayıcıları çoğunlukla kadın ve iyi eğitilmiş bireylerden oluşmaktadır. Yoga en çok kas-iskelet sistemi hastalığı ve zihinsel sağlık problemlerinde kullanılmış ve çoğu kullanıcı bu durumlar için yoganın yararlı olduğunu bildirmiştir (5).

Esnekliği artırmak, genel kondisyonu, genel sağlığı, fiziksel uygunluğu iyileştirmek ve stresi azaltmak yogaya başlamak için en çok bildirilen nedenlerdir (6). Yoga yapan insanların sağlıklarını daha olumlu değerlendirdiklerine dair önemli kanıtlar vardır. Düzenli olarak yoga uygulayan kişiler ile yapılan bir araştırmada, enerji, mutluluk, sosyal ilişkiler, uyku ve kiloda iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (7).

Klinik Yoga

Yoga bir hastalığı olan bireylerde mevcut tıbbi tedavinin bir tamamlayıcısı olarak kabul edilebilir. Tek başına yoga, uygun ilaç veya psikoterapinin yerini alan bir yaklaşım olarak düşünülmez. Bununla birlikte, hastalık riski altında olan bireylerde, yoga uygulamalarının kullanılması medikal tedavinin gerekli olduğu noktayı geciktirebilir, koruyucu bir strateji olarak yogadan yararlanılabilir (8).

Klinik yoga, hastalığı önlemek, iyileştirmek ve/veya düzeltmek için geleneksel yoga uygulamalarının kullanımını içerir. İdeal klinik yoga reçetesi, solunum teknikleri, bedensel duruşlar, meditasyon teknikleri, sağlıklı bir diyet, kafein, tütün, gibi maddelerin azaltılması, sağlıklı uyku hijyeni ve destek grupları gibi bütüncül bir yaklaşım içerir.

Muskuloskeletal hastalıklarda yoga müdahalelerinin tasarımı için yapılan bir Delphi çalışmasında minimum yoga müdahalesi süresinin 8 hafta, minimum yoga seans süresinin 60 dakika, yoga seans sıklığının haftada bir kez, evde uygulama sıklığının haftada en az üç kez, 30 dakika olması önerilmiştir. Yoga uygulamalarının gerçekleştirilmesinde güvenlik ilkelerine dikkat edilmeli ayrıca katılımcıların yoga uygulamasını günlük yaşantısına entegre etme ilkeleri vurgulanmalıdır. Yoga eğitmenleri tanınmış bir yoga öğretim yeterliliğine sahip olmalı, kas-iskelet sistemi rahatsızlığı olan kişilere yoga öğretme konusunda deneyim sahibi olmalıdır (9). Bir yoga uygulayıcısının sertifikalı olması (ör. ABD'de Yoga Alliance, www.yogaalliance.org aracılığıyla sertifika verilmesi) ve hastaların ağrılı tıbbi durumları konusunda deneyim sahibi olması önemlidir (10).

Yoganın Terapötik Etkileri

Yoga yararlı etkilerinden dolayı alternatif bir terapötik yaklaşım olarak bilinir. Birçok yoga pozunu (asana) esneklik, mobilite, kas gücü ve dayanıklılığının artırılmasını, propriosepsiyon ve dengeyi geliştirmesini sağlar (6).

Yoga ve egzersizin etkilerini karşılaştıran derlemede (1) yoga müdahalelerinin fiziksel uygunluk hariç ölçülen diğer parametrelerde egzersize eşit veya üstün olduğu bildirilmiştir. Hem sağlıklı hem de hasta bireylerde, kan şekeri, kan lipitleri, tükürük kortizolu ve oksidatif stres gibi sağlıkla ilgili çeşitli ölçümleri iyileştirmede yoganın egzersiz kadar etkili, hatta daha iyi olabileceği gösterilmiştir.

Yoga ayrıca onu geleneksel egzersiz şekillerinden ayıran ek unsurlar da içerir. Yoganın nefes, relaksasyon ve meditatif unsurları stres ve kaygıyı potansiyel olarak azaltabilir, olumsuz düşüncelerden uzaklaştırabilir, sakinlik, genel iyi olma hali ve artmış yaşam kalitesi sağlayabilir. Yoga, poz içindeyken meditatif bir odaklanma, beden farkındalığı ve bireysel sınırlara saygı gösterilmesini teşvik eder. Merak, açıklık ve kabul duygusu ile şu anın farkındalığı, aynı zamanda yoganın temel bir özelliğidir (6). Diğer egzersiz formları ile karşılaştırıldığında bu tip farkındalık uygulamasının yavaş, ritmik solunum ile birlikte parasempatik ve vagal tonu uyarması daha olasıdır (11). Yoga, parasempatik sistemi uyararak otonom sinir sistemini sağlıklı bir dengeye getirir. Sempatik sinir sistemi bedenimiz ya da zihnimiz kendini tehdit altında hissettiğinde ya da stres altında olduğunu algıladığında aktif hale gelir. Bu “savaş ya da kaç” cevabı vazokonstriksiyon ile sonuçlanır ve hayatta kalmak için kişiyi hazırlamak üzere ekstremitelerde ve sindirim sisteminde kan akışında azalma olur. Kişinin kalp hızı ve kan basıncı artar, karaciğer glikojeni glikoza dönüştürür ve glikozu kan dolaşımına bırakır, bronşiyoller genişler ve kan akışı paterni değişir, bu da sindirim sistemi aktivitesinin ve idrar çıkışının azalmasına neden olur. Aksine, parasempatik sistem kişi rahatladığında uyarılır; buna genellikle sinir sistemimizin “dinlen ve düzenle” mekanizması denir. Parasempatik sistem, sindirim sistemi, beyin, ekstremiteler ve cinsel organlara kan akışını uyarır. Yoga uygulamaları parasempatik sistemin aktivasyonunu sağlayarak kişinin kalp atış hızını ve kan basıncını düşürebilir, solunumunu rahatlatır ve kalp atış hızı değişkenliğini artırabilir (8).

Araştırmalar, kronik stresin, vücudun zamanında ve uygun bir bağışıklık reaksiyonu başlatmasını önleyen bir immünsüpresif etkiye neden olabileceğini göstermiştir (11, 12). Akut stres, kan dolaşımındaki pro-inflamatuar sitokin düzeylerini artırır (13). İnflamasyon, patojenleri ortadan kaldırmak ve iyileşmeyi başlatmak için gerekli kısa süreli bir yanıt olsa da, kronik sistemik inflamasyon, bağışıklık sisteminin düzensizliğine neden olur (11, 13, 14). Kronik sistemik inflamasyon akut inflamasyon kadar belirgin olmayabilir ve yıllarca düşük seviyelerde tespit edilmeden kalabilir. Bu yavaş yavaş vücuda zarar verebilir, kronik hastalıkların gelişmesine yol açabilir ve kişinin tip II diyabet, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık ve yaşa bağlı hastalıklar için riskini artırabilir. Kronik inflamasyon ve stres, bulaşıcı olmayan hastalıkların çoğunda ortak bir faktördür ve yoganın son derece faydalı olduğu bir alandır (8). Yoga uygulamalarının dolaşımdaki kortizol seviyelerini ve stresin belirtilerini azalttığı gösterilmiştir. Yoga uygulaması ile strese yanıt olarak norepinefrin sentezi için beynin ana bölgesi olan lokus coeruleus'tan ateş azalır. Bu azalmış norepinefrin çıkışı, solunum hızları ve kalp atış hızları ile vücudun rahatlamasına ve sakinleşmesine yardımcı olur. Azalan sempatik çıktı, kortikotropin salgılatıcı faktörünün salınmasını azaltır ve bunun sonucunda kortizol çıktısında azalma olur (15, 16). Birçok çalışmada, yoganın C-reaktif protein ve kandaki diğer inflamatuvar sitokinler gibi inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve birçok immünooglobulin ve doğal öldürücü hücrelerin seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (1).

Romatizmal Hastalıklarda Yoga

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, artrit hastalarının yönetimi için 3 ana yöntem önermektedir: ilaç; öz-yönetim, fizik tedavi, ergoterapi, kilo kaybı, eklem yardımcı cihazları gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar ve cerrahi. Öz yönetimin ve fiziksel aktivitenin artmasının rolü, artrit tedavisinde büyük önem taşır (17). Terapatik etkilerinden dolayı yoga romatizmal hastalığı olanlar için alternatif bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Romatoid artrit, osteoartrit, fibromyalji gibi romatizmal hastalıklarda yoganın etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda yoganın psikolojik veya fizyolojik sonuç ölçümlerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.

Romatoid Artrit ve Yoga

Romatoid artrit (RA), sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ve hastaların günlük fonksiyonunu büyük ölçüde etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalığın yaygın semptomları arasında ağrı, şişlik, sertlik ve eklem fonksiyon kaybı bulunur. Engellilik bu popülasyonda yüksektir ve hastaların % 60'ı ilk tanıdan sonraki on yıl içinde çalışamaz duruma gelebilir. Ayrıca, RA tanısı olan kişilerde işlevsellik ve yaşam beklentisi azalır. RA, yetişkin popülasyonlarda daha tipik olarak teşhis edilmesine rağmen, genç popülasyon da etkilenir (18). Tedavinin amaçları ağrıyı, inflamasyonu ve eklem hasarını azaltmanın yanı sıra sakatlığı önlemeyi ve refahı korumayı içerir (19). Genel tedavi yaklaşımları sıklıkla yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz ve

stres azaltma), ilaç, cerrahi ve fizik tedaviyi içerir. Son yıllarda önemli biyolojik ilerlemeler kaydedilmiş ve agresif farmakolojik tedavi, yaşam kalitesi de dahil olmak üzere bir dizi sonuçta hastanın iyileşmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, tüm hastalar tedaviye etkili bir şekilde yanıt vermez ve bazı biyolojik ajanların kullanımı tıbbi riskler ve sosyoekonomik maliyetlerle ilişkilidir (20). Eklem inflamasyonu tıbbi olarak kontrol edildiğinde bile, bazı genç hastalar RA ile ilişkili sakatlık yaşamaktadır ve yoga gibi tamamlayıcı rehabilitasyon yaklaşımları faydalı olabilir (18).

Badsha ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 47 RA'lı hasta, yoga grubuna (n = 26) ve kontrol grubuna (n = 21) non-randomize olarak atanmıştır (21). Yoga grubuna 6 haftalık, haftada 2 kez, 1 saatlik seanslar şeklinde germeler, kuvvetlendirmeler, meditasyon ve derin nefes almayı içeren bir program uygulanırken, kontrollere yoga ve RA destek grubu ile ilgili teorik bilgiler verilmiştir. Yoga grubunda hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastalık aktivite skoru (DAS 28) ve Sağlık Değerlendirme Anketi'nde önemli iyileşmeler gözlenmiş, kontrol grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aktif RA'sı olan post menopozal yirmi kadın hastayla yapılan bir çalışmada, katılımcılar yoga (n = 11) veya kontrol (n = 9) gruplarına ayrılmıştır (22). Yoga grubuna 75 dakikalık seanslar şeklinde haftada 3 gün olmak üzere 10 hafta eğitim verilmiştir. Değerlendirmeler 10 haftalık yoga müdahalesinden önce ve sonra yapılmıştır. Sağlık değerlendirme anketi (HAQ), Beck depresyon envanteri, Berg denge testi, günlük kortizol değişkenliği ve dinlenme nabız ölçümü yapılmıştır. Yoga grubunda ağrıda anlamlı olarak azalma, Berg denge testi skorlarında belirgin şekilde artma, depresyon belirtilerinde düzelme gözlenmiştir. Sağlık değerlendirme skorları yoga grubunda anlamlı olarak azalırken kontrol grubunda artmıştır. Her iki grup için anlamlı bir kortizol uyanma yanıtı ve kortizolde önemli bir gündüz azalması gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre RA'lı hastalarda yoganın fiziksel fonksiyonun geliştirilmesi ve hastalık aktivitesinin azaltılmasında faydalı olduğu gösterilmiştir. Yazarlar randomizasyon eksikliğini, eritrosit sedimentasyon hızı gibi hastalık aktivitesi ölçümlerinin kullanılmamasını, hassas ve şiş eklem sayısının değerlendirilmemesini çalışmanın sınırlamaları olarak belirtmiştir.

Tek bir grup çalışması olarak tasarlanan bir çalışmada 64 RA hastasına bir haftalık, her gün, gevşeme egzersizleri, yoga duruşları ve nefes alma tekniklerini içeren iki yoga seansı yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, kısa ve yoğun yoga müdahalesinin fonksiyonu iyileştirebileceğini ve bağışıklık sistemi değişikliklerini düşündüren serolojik değişiklikler üretebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte kontrol grubunun olmaması ve yoga kampında yapılan bir program olmasına rağmen, diyetin kontrol edilmemesi, katılımcıların yaş aralığının çok değişken olması (20-70 yaş) çalışmanın limitasyonlarından (23).

Romatoid artritli genç hastalarla yapılan bir çalışmada haftada 2 gün olacak şekilde 6 hafta uygulanan İyengar Yoga müdahalesinin, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, ağrı, yorgunluk ve ruh halinde iyileşmeyi sağladığı, uygulanabilir ve güvenli bir yardımcı tedavi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 2 aylık takipte yaşam kalitesi, ağrı ve ruh halindeki iyileşmeler devam etmiştir (24). 18-35 yaşları arasında RA'lı sekiz katılımcının dahil edildiği bir çalışmada (18), katılımcılara 6 hafta boyunca, haftada 2 gün, 1.5 saat süren seanslarda İyengar Yoga öğretilmiştir. Değerlendirmeler müdahaleden önce ve sonra yapılmıştır. Katılımcılar, İyengar Yoga programını tamamladıktan sonra daha az ağrı, ağrıya bağlı özür ve depresyon bildirmişlerdir.

Romatoid artrit hastalarında yoga uygulaması ile ilgili bir derlemede sekiz çalışma incelendikten sonra şu sonuçlar ortaya çıkmıştır: (i) her çalışma, yoganın RA tedavisi için yararlı bir ilave terapi olduğunu göstermiştir, (ii) çalışmaların hepsinde sınırlayıcı faktörler vardır, (iii) en önemli faydalar yoga, fiziksel duruşlar, pranayama, meditasyon ve yoga felsefesi ile birlikte uygulandığında gözlenmiştir ve (iv) gözlenen değişikliklerin altında yatan mekanizmaları açıklamak için yeterli bir girişim bulunmamıştır. Sonuç olarak yoga romatoid artrit hastaları için bir ek tedavi olarak düşünülebilir fakat bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (25).

Osteoartrit ve Yoga

Osteoartrit (OA), ağrı ve özürülüğe neden olan yaygın bir kronik durumdur. OA'nın tedavi edilemez doğasına ek olarak, çoğu OA bilinmeyen bir nedene sahiptir; bu nedenle, hastalığın önlenmesi ve tedavisi son derece zordur (26).

Ağrı, osteoartrit için önemli bir semptomdur. Diz OA'lı hastaların ağrı yönetiminde alternatif bir terapatik modalite olarak yoga uygulamasını destekleyen kanıtlar vardır (27). Yoga müdahalesi sonrası eklem

hareket açıklığının ve fiziksel fonksiyonun artması, ağrının hafifletilmesi üzerindeki etkisini kısmen açıklayabilir. Ağrı deneyimi aynı zamanda duyuşsal, davranışsal ve bilişsel faktörler de dahil olmak üzere psikolojik bir fenomendir. Yoga, nefes eğitimi ve gevşeme ile birlikte aerobik bir egzersiz olarak kabul edilir ve sadece fiziksel değil psikolojik açıdan da kapsamlı bir şekilde ağrı üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir.

Osteoartritte yoganın etkilerinin incelendiği bir derlemeye dahil edilen 12 çalışmanın biri dışındaki tüm çalışmalar OA ağrısını ölçmüştür. Çoğu çalışmada WOMAC Osteoartrit İndeksi ağrı alt ölçekleri ve görsel analog skala (VAS) kullanılmıştır. OA ağrısı ölçülen 11 çalışmanın sekizinde yoga programı tamamlandıktan sonra ağrıda belirgin iyileşme gösterilmiştir. Yoganın osteoartrit semptomlarından en çok ağrı üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (26). Yoganın ağrı üzerine faydalı olduğunu gösteren kanıtlar bulunsa da bu derlemede incelenen 12 çalışmanın sadece beşinde sertlik, hassasiyet, şişlik, krepitus gibi diğer OA semptomlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir (26).

Hatha yoga terapisinin fizik tedavi ile birlikte entegre bir yaklaşımını kullanan Ebnezar ve ark., yoganın osterartritle yaşlı hastalarda fiziksel fonksiyonu iyileştirmede terapatik egzersizlerden daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Bütünleştirici yoga ayrıca diz fonksiyonu, diz fleksiyon aralığı ve yürüme süresinde daha fazla iyileşme sağlamıştır (28). Kolasinski ve ark. (29) 8 haftalık yogadan sonra katılımcıların WOMAC'ın fonksiyon alt ölçeğinde bildirdikleri fiziksel işlevlerinde önemli iyileşme bulmuştur; bununla birlikte, başlangıçtaki ile 8 hafta sonrası arasındaki yürüme süresi arasında bir fark bulunmamıştır. OA hastalarının yoga programı sonrası günlük yaşam aktiviteleri, spor ve boş zaman aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiş; ancak yoga ve kontrol grupları arasında bu sonuçlarda anlamlı bir fark bulunmamıştır (30).

Farklı sonuçlar olmasına rağmen, yoganın uyku üzerinde bazı olumlu etkileri gösterilmiştir. Bir çalışmada, 8 haftalık akşam Hatha yoga/Viniyoga uygulamasının uyku başlangıcındaki gecikmeyi, uyku verimliliğini, uykusuzluk olan gece sayısını ve gündüz işlev bozukluğunu önemli ölçüde iyileştirdiğini bulunmuştur. Toplam uyku süresi ve uyku başlangıcından sonra uyanmada iyileşme gösterilmiş, ancak toplam disabilite skorları önemli ölçüde değişmemiştir (31). Başka bir çalışma, Hatha yoga müdahalesi sırasında 4 haftadan 20 haftaya kadar uyku bozukluğunun önemli ölçüde iyileştiği bulunmuştur (32). Üçüncü bir çalışmada (33), osteoartriti olan yaşlı yetişkinlerde 6 haftalık yoga uygulamasından sonra gündüz uykusuzlukta bir azalma bulunmuştur, ancak değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yoga müdahalesinin yaşam kalitesi üzerinde pozitif etkisi olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (30, 34), yaşam kalitesinde tutarsız sonuç bildiren çalışmalar (32) da vardır. Yoganın diz OA hastalarında yaşam kalitesi üzerinde kısa süreli bir etkisi olduğu görülmektedir, ancak uzun vadeli etkiler açısından daha fazla ve kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır (27). Yoganın depresyon, anksiyete ve stres üzerine olumlu etkisi gösterildiğinden (35), bu sonuçlar yoganın yaşam kalitesini de olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Kolasinski ve ark. (29) Artrit Etki Ölçüm Ölçeği 2 (AIMS 2) kullanarak zihinsel sağlığı değerlendirmişler ve yoganın diz osteoartritle kişilerde zihinsel sağlık üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermişlerdir. Ancak diz OA'lı hastalarda yoganın zihinsel sağlığa etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yoga, OA hastaları için güvenli ve tolere edilebilir bir egzersiz olabilir, çünkü hiçbir çalışma yoga müdahalesi sırasında ya da sonrasında olumsuz bir olay bildirmemiştir (27).

Fibromyalji ve Yoga

Fibromiyalji, yaygın ağrı, bilişsel semptomlar, uyku bozukluğu, yorgunluk ve bir takım somatik semptomları içeren ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olan yaygın bir kronik durumdur (36).

Hafif yoga pozları, meditasyon, nefes egzersizleri, yoga temelli başa çıkma sunumları ve grup tartışmalarından oluşan 8 haftalık bir 'Farkındalık Yoga' programının sonuçları yoganın fibromyalji hastalarında ağrı, yorgunluk, tutukluk, uyku kalitesi, depresyon, hafıza, anksiyete, hassasiyet, denge ve kuvvet üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu çalışmada görülen iyileşmelerin çoğu klinik olarak önemli değişiklikler olarak nitelendirilmiştir. Bunlara ek olarak, sonuçlar yoga müdahalesi ile adaptif ağrı ile baş etme stratejilerinin daha fazla kullanımını (problem çözme, olumlu yeniden değerlendirme, ağrıya rağmen aktivite katılımı, kabul etme, gevşeme) ve uyumsuz stratejilerin daha az kullanımını (yani, felaket, kendi kendine tecrit, ayrılma, yüzleşme) bildirmiştir. (37),

Yoganın ağrıyı azaltma mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, kronik ağrı durumları için yoganın altında yatan mekanizmalar hakkında çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Fizyolojik olarak yoga, parasempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kalp hızının azalmasını ve gevşemeyi sağlar. Psikolojik olarak, acı öznel olduğu için, bir kişinin dünyayı görme biçiminden ve olaylara anlam atfetmesinden etkilenebilir. Araştırmalar yoganın zihinsel ve fiziksel durumların farkındalığının artması gibi psikolojik değişiklikler üretebileceğini göstermiştir, bu da hastaların ağrılarını daha iyi anlamalarına yardımcı olabilir. Yoga uygulayıcılarının durumlarını daha fazla kabul ettikleri ve psikolojik ağrı deneyimlerinden daha iyi ayrılabilirdikleri bulunmuştur. Yoganın ağrı kontrolü için öz-yeterlilikte gelişmelere yol açması mümkündür (10, 38).

Romatizmal Hastalığı Olan Bireylerde Yoga Uygulamasında Dikkat Edilecek Noktalar

Yoga uygulayıcısı hastanın genel sağlığını, osteoporoz riskini, yaralanmaya eğilimli eklemlerini değerlendirmeli, kalça veya diğer eklem replasmanlarından sonra kontrendike olan yoga pozisyonlardan kaçınmalıdır. Bazı yoga tarzları genellikle her yaşta romatizmal hastalığı olanlar için uygundur, ancak birkaç yoga tarzı hareket kısıtlılığı ve kronik ağrısı olan bireyler için önerilmez. Ashtanga gibi daha yorucu yoga formları, eğer kardiyovasküler sorunlar, nörolojik bozukluklar gibi herhangi bir risk yoksa yapılmalıdır. Vinyasa yoga, katılımcıları hızlı bir şekilde grupla hareket ettirir. Modifikasyonlarda bile, vinyasa yoga sırasında sürekli hareket, kondüsyonu iyi olmayan veya her zaman yorgun olan kişiler için sıklıkla zordur; bu nedenle birçok durumda önerilmemektedir (6).

Yaşlılar azalmış esneklik, kas kuvveti, denge ve artmış osteoporoz riskinden dolayı yoga sırasında kas-iskelet sistemi ve nörolojik komplikasyonlar açısından daha risklidir. Bununla birlikte, yaşlıların ihtiyaçları, standart pozların modifikasyonu ve yaralanma riskini azaltmak için desteklerin kullanılmasıyla iyi bir şekilde yönetilebilir. Bu nedenlerden dolayı, yoga en iyi şekilde iyi bilgilendirilmiş ve bireysel kas-iskelet ihtiyaçlarına adapte olabilen kalifiye eğitmenlerin gözetiminde öğrenilir.

2.Sonuç

Yoga, önemli sağlık ve yaşam kalitesi faydaları sunabilen fiziksel aktivite için giderek daha popüler bir seçenek haline gelmiştir. Ağrılı kas-iskelet sistemi durumları birçok insanın yoga yapmasının temel nedenlerindedir. Birlikte ele alındığında, çalışmalardan elde edilen kanıtların artması, yoganın romatizmal hastalığı olan birçok insan için makul derecede güvenli ve uygulanabilir bir seçenek olduğunu göstermektedir. Farkındalığı artırma ve stresi azaltmaya vurgu yapan bu bütünsel yaklaşım, kapsamlı bir hastalık yönetiminin bir parçası olarak psikolojik refahı artırmak, ağrıyı azaltmak, fonksiyon ve katılımı artırmak için kullanılabilir.

Çalışmalardaki randomizasyon eksikliği, küçük örneklem büyüklükleri, yoga müdahalelerinin standardizasyonunun olmaması ve müdahalelerin değişen dozajları nedeniyle çalışma sonuçlarının dikkatli olarak yorumlanması gereklidir. Çalışmaların tüm bu sınırlamalarına rağmen, yoga artrit için umut verici bir yöntemdir. Yoga, romatoid artrit, osteoartrit, fibromyalji sendromu olan hastalar için yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir. Gelecekteki araştırmacılar, yoganın artrit üzerindeki etkilerini incelemek için daha fazla katılımcının yer aldığı ve daha uzun vadeli yoga müdahaleleri yapmalıdır. Ayrıca yoganın etkilerinin uzun vadeli sürdürülebilirliği tartışmalıdır. Gelecekteki araştırmalar, katılımcılar tarafından uzun süreli ve evde uygulama gerektiren müdahaleler geliştirmeyi amaçlamalıdır.

Kaynakça

- [1] Ross A, Thomas S. The health benefits of yoga and exercise: a review of comparison studies. The journal of alternative and complementary medicine. 2010;16(1):3-12.
- [2] Taylor MJ. Yoga therapeutics: an ancient, dynamic systems theory. Techniques in Orthopaedics. 2003;18(1):115-25.
- [3] Worby C. Her yönüyle yoga. Çiğdem Fromm (Çev). 2007;2(22):24-46.
- [4] Pandurangi AK, Keshavan MS, Ganapathy V, Gangadhar BN. Yoga: past and present. American Journal of Psychiatry. 2017;174(1):16-7.
- [5] Birdee GS, Legedza AT, Saper RB, Bertisch SM, Eisenberg DM, Phillips RS. Characteristics of yoga users: results of a national survey. Journal of general internal medicine. 2008;23(10):1653-8.
- [6] Bartlett SJ, Moonaz SH, Mill C, Bernatsky S, Bingham CO. Yoga in rheumatic diseases. Current rheumatology reports. 2013;15(12):387.

- [7] Ross A, Friedmann E, Bevans M, Thomas S. National survey of yoga practitioners: mental and physical health benefits. *Complementary therapies in medicine*. 2013;21(4):313-23.
- [8] Stephens I. Medical yoga therapy. *Children*. 2017;4(2):12.
- [9] Ward L, Stebbings S, Sherman KJ, Cherkin D, Baxter GD. Establishing key components of yoga interventions for musculoskeletal conditions: a Delphi survey. *BMC complementary and alternative medicine*. 2014;14(1):196.
- [10] Wren AA, Wright MA, Carson JW, Keefe FJ. Yoga for persistent pain: new findings and directions for an ancient practice. *Pain*. 2011;152(3):477.
- [11] Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current directions in stress and human immune function. *Current opinion in psychology*. 2015;5:13-7.
- [12] Salleh MR. Life event, stress and illness. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2008;15(4):9.
- [13] Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(7):901-12.
- [14] Gouin J-P, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health Psychology*. 2012;31(2):264.
- [15] Thirthalli J, Naveen G, Rao M, Varambally S, Christopher R, Gangadhar B. Cortisol and antidepressant effects of yoga. *Indian journal of psychiatry*. 2013;55(Suppl 3):S405.
- [16] Riley KE, Park CL. How does yoga reduce stress? A systematic review of mechanisms of change and guide to future inquiry. *Health psychology review*. 2015;9(3):379-96.
- [17] Sharma M. Yoga as an alternative and complementary approach for arthritis: a systematic review. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2014;19(1):51-8.
- [18] Evans S, Moieni M, Taub R, Subramanian SK, Tsao JC, Sternlieb B, et al. Iyengar yoga for young adults with rheumatoid arthritis: results from a mixed-methods pilot study. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(5):904-13.
- [19] Winzenberg T, Shaw K, Zochling J. Nonpharmacological interventions for rheumatoid arthritis. *Australian family physician*. 2007;36(10):840.
- [20] Skapenko A, Prots I, Schulze-Koops H. Prognostic factors in rheumatoid arthritis in the era of biologic agents. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(9):491-6.
- [21] Badsha H, Chhabra V, Leibman C, Mofti A, Kong KO. The benefits of yoga for rheumatoid arthritis: results of a preliminary, structured 8-week program. *Rheumatology international*. 2009;29(12):1417-21.
- [22] Bosch PR TT, Howard P, Matt KS. Functional and physiological effects of yoga in women with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Altern Ther Health Med*. 2009;15(4):24-31.
- [23] Telles S, Naveen KV, Gaur V, Balkrishna A. Effect of one week of yoga on function and severity in rheumatoid arthritis. *BMC research notes*. 2011;4(1):118.
- [24] Evans S, Moieni M, Lung K, Tsao J, Sternlieb B, Taylor M, et al. Impact of iyengar yoga on quality of life in young women with rheumatoid arthritis. *The Clinical journal of pain*. 2013;29(11):988.
- [25] Telles S, Singh N. Is yoga a suitable treatment for rheumatoid arthritis: Current opinion. *Open access journal of sports medicine*. 2012;3:81.
- [26] Cheung C, Park J, Wyman JF. Effects of yoga on symptoms, physical function, and psychosocial outcomes in adults with osteoarthritis: a focused review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2016;95(2):139-51.
- [27] Kan L, Zhang J, Yang Y, Wang P. The effects of yoga on pain, mobility, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016.
- [28] Ebnezar J, Nagarathna R, Yogitha B, Nagendra HR. Effects of an integrated approach of hatha yoga therapy on functional disability, pain, and flexibility in osteoarthritis of the knee joint: a randomized controlled study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2012;18(5):463-72.
- [29] Kolasinski SL, Garfinkel M, Tsai AG, Matz W, Dyke AV, Schumacher Jr HR. Iyengar yoga for treating symptoms of osteoarthritis of the knees: a pilot study. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2005;11(4):689-93.
- [30] Ghasemi GA, Golkar A, Marandi SM. Effects of hata yoga on knee osteoarthritis. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(Suppl 1):S133.
- [31] Taibi DM, Vitiello MV. A pilot study of gentle yoga for sleep disturbance in women with osteoarthritis. *Sleep medicine*. 2011;12(5):512-7.
- [32] Cheung C, Wyman JF, Resnick B, Savik K. Yoga for managing knee osteoarthritis in older women: a pilot randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2014;14(1):160.

- [33] Hansen Ed. Yoga for seniors with arthritis: A pilot study. *International Journal of Yoga Therapy*. 2010;20(1):55-60.
- [34] Brenneman EC, Kuntz AB, Wiebenga EG, Maly MR. A yoga strengthening program designed to minimize the knee adduction moment for women with knee osteoarthritis: a proof-of-principle cohort study. *PloS one*. 2015;10(9).
- [35] Cabral P, Meyer HB, Ames D. Effectiveness of yoga therapy as a complementary treatment for major psychiatric disorders: a meta-analysis. *The primary care companion to CNS disorders*. 2011;13(4).
- [36] Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Dal Bello-Haas V, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2011;15(5):358.
- [37] Carson JW, Carson KM, Jones KD, Bennett RM, Wright CL, Mist SD. A pilot randomized controlled trial of the Yoga of Awareness program in the management of fibromyalgia. *PAIN®*. 2010;151(2):530-9.
- [38] Curtis K, Osadchuk A, Katz J. An eight-week yoga intervention is associated with improvements in pain, psychological functioning and mindfulness, and changes in cortisol levels in women with fibromyalgia. *Journal of pain research*. 2011;4:189.

Helicobacter pylori ve Ağız Sağlığı İlişkisi

The Relationship Between *Helicobacter pylori* and Oral Health

İlkay YAMAN^{1*}, F. Yeşim KIRZIOĞLU¹

¹S.D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Primer lokalizasyonu gastrik mukoza olan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Gram (-), mikroaerofilik bir bakteridir. *H. pylori* ilk kez 1983'de Marshall ve Warren tarafından kronik gastritli bir hastanın mide mukozasından izole edilmiştir. *H. pylori* çocukluk çağında alınan bir bakteridir. Sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesinin düşük olması, temiz su ve gıdaya erişememe *H. pylori* enfeksiyonlarının artış nedenleri arasındadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında *H. pylori* ile enfekte olma olasılığı hemen hemen ortadan kalkmıştır. Ancak fakir ülkelerde yetişkinlerin %80'den fazlası *H. pylori* ile enfektedir. *H. pylori* dünya nüfusunun %50'sini etkilemektedir. *H. pylori* dental plaktan 1989 yılında ilk olarak Kraiden ve Fuksa tarafından izole edilmiştir. *H. pylori*'nin gastrointestinal bölge dışında dişeti cebi, dental plak ve adenotonsiller bölgedeki varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Gastrointestinal enfeksiyonlara ve mide kanserlerine yol açan *H. pylori*'nin özellikle tekrarlayan ve ısrarcı enfeksiyonlarda sekonder odağının ağız mukozası olabileceği düşünülmektedir. Oral *H. pylori* varlığı ile bireyin ağız hijyeni ve periodontal durumunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kötü ağız hijyenine sahip olan bireylerde hastalığın rekürrens oranının daha yüksek olduğu ve ağız hijyeninin iyileştirilmesi sayesinde midedeki *H. pylori* enfeksiyonunun baskılanma oranının artabileceği rapor edilmiştir. Günümüzde *H. pylori* enfeksiyonu tedavisi, gastrik enfeksiyonu kontrol altına almada başarılı gözükmemektedir. Ancak, tek başına yapılan sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisinin oral *H. pylori* varlığı üzerinde çok az etkisi olduğu bildirilmiştir. Gastrik *H. pylori* tedavisinin oral *H. pylori* varlığına etkilerinin yanı sıra periodontal tedavinin de gastrik *H. pylori* enfeksiyonu üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu nedenlerden ötürü, *H. pylori* enfeksiyonunda, dental plak, tükürük ve periodontal hastalığın rolünün tanımlanması önem taşımaktadır. Bu derlemede *H. pylori* ve periodontal durum ilişkisi ulaşılabilir kaynaklar rehberliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Dental plak, Periodontal hastalık

Alınış / Received: 14.07.2020 Kabul / Accepted: 03.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram (-) microaerophilic bacteria, the primary localization of which is the gastric mucosa. Low education level and socioeconomic status are among the reasons for the increase of *H. pylori* infections. In developed countries, the possibility of getting infected with this bacteria in childhood has almost disappeared. However, more than 80% of adults in poor countries are infected with *H. pylori*. *H. pylori* affects 50% of the world population. *H. pylori* was first isolated from dental plaque in 1989 by Kraiden and Fuksa. Except for the gastrointestinal region, the presence of *H. pylori* in the gingival pocket, dental plaque and adenotonsillar region has been demonstrated by many studies. It is believed that the secondary reservoir of *H. pylori* which causes gastrointestinal infections and stomach cancers, may be the oral mucosa especially in recurrent and refractory infections. Oral *H. pylori* has been shown to be associated with oral hygiene and periodontal status. It has been reported that the recurrence rate of *H. pylori* infection is higher in the individual with poor oral hygiene and the suppression of *H. pylori* infection in the stomach may increase by improving oral hygiene. Currently, the treatment of *H. pylori* infection seems to be successful in managing gastric infection. However, only systemic *H. pylori* eradication therapy has been reported to have little effect on oral *H. pylori*. In addition to the effect of gastric *H. pylori* treatment on the presence of oral *H. pylori*, periodontal treatment approaches also have effects on gastric *H. pylori* infection. For these reasons, it is important to define the role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *H. pylori* infection. In this review, the relationship between *H. pylori* and periodontal status is presented under the guidance of accessible resources.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Dental plaque, Periodontal disease



1. Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*) dünya nüfusunun yarıdan fazlasında görülen, yaşam boyu süren antrum ağırlıklı gastrite ve kronik süreçte bazı olgularda peptik ülser, kanser ve mide lenfoması gelişimine sebep olabilen enfeksiyöz bir ajandır (1). *H. pylori* çocukluk çağında alınan bir bakteridir. Fakir ülkelerde çocuklar, bu bakteriyle 2-8 yaşında enfekte olmaktadır ve yetişkinlerin de %80'den fazlası *H. pylori* ile enfektedir (1). Günümüzde, gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteri ile enfekte olma olasılığı ise hemen hemen ortadan kalkmıştır. Avrupa'da *H. pylori* prevalansı, Kuzey ülkelerinde Güney ve Doğu ülkelerine göre daha düşüktür (1). Hollanda'da yapılan bir çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının %32 olduğu, *H. pylori* pozitif bireylerin %28'inin sitotoksin ile ilişkili A geni (CagA) taşıdığı bildirilmiştir. *H. pylori* prevalansının 1935-1946 yılları arasında doğan kişilerde %48 iken, 1977-1987 yılları arasında doğanlarda %16'ya düştüğü belirtilmiştir (2). Portekiz'de *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının %84,2 olduğu ve %61,7'sinin CagA pozitif olduğu rapor edilmiştir (3). Türkiye'de yapılan kesitsel bir çalışmada, %82,5'lik *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı saptanmıştır (4).

H. pylori için risk faktörleri değerlendirildiğinde, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda cinsiyetler arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir (5). Ancak sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesi *H. pylori* enfeksiyonları için başlıca risk faktörleri arasındadır. Düşük eğitim seviyesi ve düşük sosyoekonomik durum, *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansını arttırmaktadır (6). Kalabalık bir ailenin ferdi olmak, yurt, yetimhane gibi kalabalık ortamlarda yaşamak ve tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması, ortak tabak, çatal kullanımı sonucu *H. pylori* enfeksiyonlarında artış görülmektedir (7-9). Özellikle içme suyu kaynaklarının kirli olması *H. pylori* enfeksiyonu insidansını arttırmaktadır (4). Yaşam tarzı alışkanlıkları arasında sigara ve alkol tüketimi incelendiğinde, birbiriyle çelişen çalışma sonuçları bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu alışkanlıklar ile *H. pylori* insidansı arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen (6, 10), bazı araştırmalarda düzenli sigara kullanımında ve alkol tüketiminde *H. pylori* ile enfeksiyon riski yüksek olarak saptanmıştır (4, 7).

H. pylori'nin Özellikleri

H. pylori ilk kez 1983'de Marshall ve Warren tarafından kronik gastritli bir hastanın mide mukozasından izole edilmiştir (11).

Bu mikroorganizma başlangıçta *Campylobacter* cinsine olan benzerliğinden dolayı "*Campylobacter* benzeri organizma" olarak, sonra sırasıyla *Campylobacter pyloridis* ve *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmış, yapılan genotipik ve fenotipik çalışmalarla 1989 yılında *H. pylori* adını almıştır (12).

H. pylori 0,5-3 µm boyutlarında, 4-6 arasında değişen sayıda flagellaya sahip, Gram (-) spiral şekilli mikroaerofilik bir bakteridir. %10 CO₂, %5 O₂ ve %85 N₂ içeren atmosferik koşullarda üreyebilir. Üremesi için uygun ortam bulamadığında kokoid bir şekil almaktadır (13). Flagellalar ile mide suyu ve mukus tabakası içinde kolaylıkla hareket eder.

Mide asidine oldukça duyarlıdır. Mide asit salgısının azaldığı durumlarda kolayca midenin asidik lümeninden mukus tabakasının yüksek pH'lı ortamına geçer. Nötral pH'da optimum üreme gösterir. Bakterinin sağlıklı mide yüzey epitelinin salgıladığı mukusa affinitesi vardır.

H. pylori mide epitelini ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasına yerleşir.

Bu bölgenin hafif alkali yapısı *H. pylori*'yi mide asidinin bakterisidal etkisinden korur. *H. Pylori*, salgıladığı üreaz ile üreyi parçalar ve oluşan bikarbonat ve amonyum, ortamı bakterinin yaşaması için uygun hale getirir. *H. pylori* ile mide epitelini arasındaki temas bakterinin ürettiği adezinlerle olmaktadır (14).

Çok sayıda fizyopatolojik mekanizma, *H. pylori*'nin, midenin tehlikeli ortamında yaşamını olanaklı hale getirmektedir (Tablo 1). Vakuol yapıcı toksin (Vac A) epitel hücrelerini hasara uğratarken, Cag A'nın peptik ülser ile ilişkili olduğu bilinmektedir (15, 16).

Tablo 1. *H. pylori*'nin virülans faktörleri (16)

Virülans Faktörü	Özelliği
Spiral şekil	Mukusta hareketi sağlar.
Flagellalar	Mukusta hareketi ve yüzmeyi sağlar.
Fosfatidiletanolamin GM3 gangliosid, Lewis antijenlerine özgül bağlanma	Mide mukus epitel hücrelerine kolonizasyonda seçicilik sağlar.
Üreaz	Midede yaşam koşullarını uygun hale getirir.
Katalaz	Mide mukozasında ve fagosit vakuolünde H ₂ O ₂ 'den korur.
Fosfolipaz	Mukus ve epitel hücre metabolizmasını bozar.
Proteaz	Epitel hücre membranı ve mukusu yıkıma uğrattır.
Vakuol yapıcı toksin	Epitel hücresinde hasar / lümene madde geçişini kolaylaştırır.
Düşük molekül ağırlıklı ve kemoatraktan proteinler	Nötrofil ve mononükleer hücrelerin ortama çekilmesini sağlar.

Ağızda *H. pylori*

H.pylori'nin ağız boşluğunda, gastrik enfeksiyon ile hiçbir ilişkisi olmayan doğal bir flora elemanı olabileceği (17) ve gastrointestinal *H. pylori* enfeksiyonunun rekürrensinde ağız boşluğunun kalıcı bir rezervuar olabileceği öne sürülmüştür (18). Oral florada bulunan *H. pylori*'nin konak ile kommensal bir ilişki içinde bulunduğu, ancak az sayıda olması nedeniyle tanısının güvenilir olmadığı bildirilmektedir (19). Bazı çalışmalarda ise *H. pylori*'nin oral floranın devamlı bir elemanı olmadığı ancak gastroözefageal reflü sonucu ağızda bulunabileceği rapor edilmiştir (20, 21).

- Dental Plakta *H. pylori* Varlığı:

Dental plak, dişlere ve ağız boşluğundaki restorasyonlar gibi diğer sert yüzeylere tutunan mikrobiyal bir biyofilmdir. Dental plağın mikrobiyal florası çok karmaşıktır; 700 kadar tür, 19.000 kadar filotipten oluşan kompleks mikrobiyal bir topluluktur (22). Biyofilmin bakteriyel kompozisyonunun mikroçevresi ile olan dinamik etkileşimi, periodontal hastalık ile ilişkilidir ve genel olarak mikrobiyal bileşim, uyum içerisinde bir arada bulunan kommensal mikroorganizmaların bir bütünüdür (23).

H. pylori dental plaktan ilk olarak Krajden ve Fuksa tarafından izole edilmiştir (24). *H. Pylori*'nin gastrointestinal bölge dışında dişeti cebi, dental plak ve adenotonsiller bölgedeki varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (19, 25). Gürbüz ve ark. (26) gastrointestinal rahatsızlığı bulunan hastaların %90,5'inde dental plakta *H. pylori*'yi izole ettiklerini bildirmişler.

Çeşitli tanı yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, *H. pylori*'nin dental plaktaki prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar (%0-100) ortaya konmuştur. Sonuçların birbirinden farklı olması kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü ile ilişkilendirilebilir (27).

Üreaz testi kullanan çalışmalarda, dental plakta bildirilen *H. pylori* prevalans oranları, diğer teknikleri kullanan çalışmalardan daha yüksektir. Dental plakta *H. pylori* varlığını tespit etmek için mikrobiyal kültür kullanıldığında en düşük tespit oranları bildirilmiştir (27). *H. pylori*'nin midede bulunduğu bilinen tek üreaz pozitif mikroorganizma olması, *Streptococcus*, *Haemophilus* ve *Actinomyces* türleri gibi üreaz pozitif bakteri türlerinin normal oral florada saptanabilmesi, oral *H. pylori*'yi tespit etme güvenilirliğinden şüphe duyulmasına neden olmuştur (27). Bununla birlikte, sadece *H. pylori*'nin büyük miktarlarda üreaz ürettiği bildirilmiştir (28). Gürbüz ve ark. (26) dental plakta *H. pylori* tespiti için hızlı üreaz testinin %89,7 duyarlılığa sahip olduğunu ve tanısal doğruluğunun %86,7 olduğunu bildirmişler. Üreaz testlerini kullanan çalışmalarda, dental plaktaki mikroorganizma prevalansı genellikle %80-100 arasında değişmekte olup, sadece bir çalışma %40'ın altında bir prevalans bildirmiştir (27).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği, bakterilerin canlılığına bakmaksızın hedef DNA'nın saptanması ve az sayıda hedef türün saptanması avantajını sağlar (29). PCR tekniklerini kullanan

çalışmaların sonuçları çok değişkendir ve *H. pylori* yaygınlığı %0-100 arasında değişmektedir. Genellikle PCR kullanan ilk çalışmalar çok düşük prevalans oranları bildirirken sonraki çalışmalar daha yüksek prevalans oranları bildirmiştir (27).

- Tükürükte *H. pylori* Varlığı:

Dental plakla ilgili çalışmalarla karşılaştırıldığında, tükürükte *H. pylori* saptanması hakkında daha az rapor bulunmaktadır. Dental plağa göre tükürükte *H. pylori*'nin prevalansının düşük olmasının nedeni, dental plağın bakterilerin yüzeye yapışmasını kolaylaştırmasına karşın, tükürük akışının sürekli olmasının bakteri yükünde azalmaya yol açması ile bakteri tespitinin zorlaşması olarak açıklanabilir (18).

Oral Hijyen, Periodontal Hastalık ve Çürük ile *H. pylori* İlişkisi

Periodontal hastalık, diş ve diş eti üzerinde oluşan plaktaki bakterilerin ve ürünlerinin yol açtığı, dişetinde lokalize gingivitis ile başlayan, ilerleyen süreçte alveolar kemik rezorpsiyonu ve klinik ataçman kaybına neden olan kronik enflamatuvar bir durumdur (30). Dental plak *H. pylori*'nin büyümesi için optimal pH, sıcaklık ve mikroaerofilik ortam sağlamaktadır (31).

H. pylori, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Bacteroides forsythus* gibi belirli periodontopatojenlere, seçici olarak yapışabilmektedir (32). Periodontitis hastalarında bu bakteri türlerinin artan sayıları, dental plakta *H. pylori* barınma olasılığını arttırmaktadır (33). *H. pylori* seropozitifliği ile periodontitis arasında bulunan pozitif ilişki, *H. pylori* enfeksiyonlarında periodontitisin bir risk faktörü olabileceğini bildirilmektedir (34). Umeda ve ark. da (35) derin periodontal ceplerde *H. pylori* prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca oral *H. pylori* varlığı ile bireyin ağız hijyeni ve periodontal durumu arasında ilişki olduğu ve kötü ağız hijyenine sahip olanlarda hastalığın rekürrens oranının daha yüksek olduğu (36, 37), ağız hijyeninin iyileştirilmesiyle midedeki *H. pylori* enfeksiyonunun baskılanma oranının artabileceği rapor edilmiştir (38, 39). Ancak bazı çalışmalarda da, oral *H. pylori* varlığının gastrik *H. pylori* inhibisyonu başarısına olan etkisi arasında bir ilişki kurulamamıştır (40, 41). Ağız boşluğundaki *H. pylori* varlığının geçici olduğu ve hatta klinik bir önemi olmadığı da ileri sürülmüştür (42, 43).

Dental plağın neden olduğu bir başka problem olan diş çürüklerinin gelişiminde de plaktaki *H. pylori*'nin etkili olabileceği düşünülebilir (44). Ağızda *H. pylori* belirlenen hastalarda çürük prevalansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (45). *H. pylori*'nin dental pulpada tespit edilmesi, dental pulpanın *H. pylori*'ye rezervuar olabileceği fikrini akla getirmektedir (46).

H. pylori ve Tedavi

Konunun gastrik *H. pylori* tedavisinin oral *H. pylori* varlığına ya da periodontal tedavi yaklaşımlarının gastrik *H. pylori* enfeksiyonu üzerine etkileri olarak çift yönlü ele alınması önem taşımaktadır.

- Gastrik *H. pylori* Tedavi Protokolü ve Oral *H. pylori* Üzerine Etkisi:

H. pylori enfeksiyonunda, ilaçlar ile ulaşılması güç olan bölgelerde *H. pylori*'nin canlılığını sürdürebilmesi ve ilaçlara direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerle enfeksiyonun tedavi şeklini belirlemek oldukça zordur. Tedavide antibiyotikler, bizmut tuzları ve proton pompa inhibitörü (PPI) ajanlar kullanılmaktadır. Tedavide en fazla kullanılan antibiyotikler; klaritromisin, metronidazol, amoksisilin ve tetrasiklin gruplarıdır. Günümüzde eradikasyon için iki antibiyotiğe bir PPI ya da bizmut tuzu eklenerek yapılan üçlü tedavi sistemi benimsenmektedir. Üçlü tedavi ile %90'ın üzerinde eradikasyon sağlanabilmektedir. Yanıt vermeyen olgularda ise dördütlü tedavi önerilmektedir. Dördütlü tedavi iki antibiyotiğe, bizmut tuzu ve PPI eklenmesiyle gerçekleştirilir (47). *H. pylori* tedavisi gastrik enfeksiyonu yönetmede başarılı gözükmemektedir. Ancak periodontal tedavi yapılmadığı takdirde, tek başına yapılan sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisinin oral *H. pylori* üzerinde çok az etkisi olduğu bildirilmiştir (27).

- Periodontal Tedavinin *H. pylori* Enfeksiyonlarına Etkisi:

Diş kayıplarının en önemli sebeplerinden biri olan periodontal hastalıklar çevresel ve kalıtsal risk faktörlerinden etkilenebilen kronik enfeksiyonlardır. Periodontal hastalığın gelişiminde başlıca etken mikrobiyal dental plak olmasına rağmen, konağın duyarlılığı hastalık gelişiminde önemlidir (48). Periodontal hastalıklarla sistemik hastalıklar etkileşim içerisindedirler. Periodontitisin, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi pek çok sistemik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

Karşılıklı etkileşimlerde belirlenen yüksek insidanslar sebebi ile hangi hastalıklarla daha sık karşılaşıldığının bilinmesi ve bu nedenle periodontal tedavide gerekli müdahalelere yer verilmesi önemlidir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi diş yüzeyindeki eklentilerin uzaklaştırılıp kök yüzeylerinin düzleştirilmesini ve hastanın eğitilerek, gerektiğinde ağız gargaralarının da kullanıldığı plak kontrol

yöntemlerini içermektedir. Tedavinin bu aşamasına etiyotropik aşama denir ve mikrobiyal etyolojik faktörler bu aşamada uzaklaştırıldığı için çok önemlidir. Biyofilm özellikleri nedeniyle dental plak, içeriğindeki mikroorganizmaları sistemik olarak uygulanan antimikrobiyal ajanlara karşı destekler (27). Dolayısıyla, dental plakta bulunan *H. pylori*, daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisinden nadiren etkilenmektedir (26, 50). *H. pylori*'nin dental plaktan uzaklaştırılması demek *H. pylori* dahil yerleşik bakterilerle birlikte tüm mikrobiyal birikintilerin ortadan kaldırılacağı periodontal tedaviyi gerektirmektedir. Oral kavite *H. pylori*'nin önemli bir rezervuarı ise, gastrik enfeksiyon açısından risk teşkil etmektedir. Çünkü oral kavite hem yeniden enfeksiyon kaynağı olarak hem de bulaşma yolu olarak fonksiyon görebilir. Plakla ilişkili *H. pylori*, sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisine dirençli olacağından, tedavinin başarı oranlarını etkileyebilir (27).

2. Sonuç

H. pylori enfeksiyonunda, özellikle reenfeksiyon açısından oral kavitenin rezervuar niteliğinin değerlendirilmesinde, dental plak, tükürük ve periodontal hastalığın rolünün tanımlanması gerekmektedir. Yapılacak olan çalışmalar esasen periodontal tedavinin *H. pylori* enfeksiyonu yönetiminde ve tedavi protokolünde yerinin tam olarak aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- [1] Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014;19(1):1-5.
- [2] van Blankenstein M, van Vuuren AJ, Looman CW, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of Helicobacter pylori infection in the Netherlands. Scand J Gastroenterol. 2013;48(7):794-800.
- [3] Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fátima Pina M, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. Helicobacter. 2013;18(6):413-22.
- [4] Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. BMC Public Health. 2013;13(1):1215.
- [5] Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for Helicobacter pylori infection in a cohort of Portuguese adolescents. Dig Liver Dis. 2013;45(4):290-5.
- [6] Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejari C, et al. Prevalence of Helicobacter pylori and its recurrence after successful eradication in a developing nation. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013;37(5):519-26.
- [7] Hanafi MI, Mohamed AM. Helicobacter pylori infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. J Egypt Public Health Assoc. 2013;88(1):40-5.
- [8] Dorji D, Dendup T, Malaty HM, Wangchuk K, Yangzom D, Richter JM. Epidemiology of Helicobacter pylori in Bhutan: the role of environment and Geographic location. Helicobacter. 2014;19(1):69-73.
- [9] Vilaichone RK, Mahachai V, Shiota S, Uchida T, Ratanachu-ek T, Tshering L, et al. Extremely high prevalence of Helicobacter pylori infection in Bhutan. World J Gastroenterol. 2013;19(18):2806-10.
- [10] den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, van Deurzen F, van Vuuren AJ, Jaddoe VW, et al. Ethnicity is a strong predictor for Helicobacter pylori infection in young women in a multi-ethnic European city. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(11):1705-11.
- [11] Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1(8336):1273-5.
- [12] Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. Int J Syst Evol Microbiol. 1989;39(4):397-405.
- [13] Benaissa M, Babin P, Quellard N, Pezennec L, Cenatiempo Y, Fauchère JL. Changes in Helicobacter pylori ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. Infect Immun. 1996;64(6):2331-5.
- [14] Tünger Ö. Helicobacter pylori infeksiyonlari. İnfeksiyon Dergisi. 2008;22(1):107-15.

- [15] Atherton JC, Cao P, Peek RM, Jr., Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270(30):17771-7.
- [16] Montecucco C, Papini E, de Bernard M, Zoratti M. Molecular and cellular activities of *Helicobacter pylori* pathogenic factors. *FEBS letters*. 1999;452(1-2):16-21.
- [17] Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol*. 2000;49(4):349-53.
- [18] Morales-Espinosa R, Fernandez-Presas A, Gonzalez-Valencia G, Flores-Hernandez S, Delgado-Sapien G, Mendez-Sanchez JL, et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity is associated with gastroesophageal disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(6):464-8.
- [19] Kilmartin CM. Dental implications of *Helicobacter pylori*. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(8):489-93.
- [20] Checchi L, Felice P, Acciardi C, Ricci C, Gatta L, Polacci R, et al. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque assessed by stool test. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):3005-6.
- [21] Savoldi E, Marinone MG, Negrini R, Facchinetti D, Lanzini A, Sapelli PL. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque determined by immunoperoxidase. *Helicobacter*. 1998;3(4):283-7.
- [22] Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000. 2006;42(1):80-7.
- [23] Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89(1):9-16.
- [24] Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 1989;27(6):1397-8.
- [25] Eyigor M, Eyigor H, Gultekin B, Aydin N. Detection of *Helicobacter pylori* in adenotonsillar tissue specimens by rapid urease test and polymerase chain reaction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(10):1611-3.
- [26] Gürbüz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Celik M, Yildirim S. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy. *South Med J*. 2003;96(3):244-7.
- [27] Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5639-53.
- [28] Vaira D, Holton J, Cairns S, Polydorou A, Falzon M, Dowsett J, et al. Urease tests for *Campylobacter pylori*: care in interpretation. *J Clin Pathol*. 1988;41(7):812-3.
- [29] McNulty CA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2011;16(1):10-8.
- [30] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17038.
- [31] Suk F-M, Chen S-H, Ho Y-S, Pan S, Lou H-Y, Chang C-C, et al. It Is Difficult To Eradicate *Helicobacter Pylori* from Dental Plaque by Triple Therapy. *Chin Med J*. 2002;65(10):468-73.
- [32] Andersen RN, Ganeshkumar N, Kolenbrander PE. *Helicobacter pylori* adheres selectively to *Fusobacterium* spp. *Oral Microbiol Immunol*. 1998;13(1):51-4.
- [33] Ishihara K, Miura T, Kimizuka R, Ebihara Y, Mizuno Y, Okuda K. Oral bacteria inhibit *Helicobacter pylori* growth. *FEMS Microbiol Lett*. 1997;152(2):355-61.
- [34] Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health*. 2002;92(11):1809-15.
- [35] Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, Hayashi J, Morotome-Hayashi Y, Yano K, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2003;74(1):129-34.
- [36] Avcu N, Avcu F, Beyan C, Ural AU, Kaptan K, Ozyurt M, et al. The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92(2):166-9.
- [37] Butt AK, Khan AA, Khan AA, Izhar M, Alam A, Shah SW, et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients. *J Pak Med Assoc*. 2002;52(5):196-200.
- [38] Peach HG, Pearce DC, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection in an Australian regional city: prevalence and risk factors. *Med J Aust*. 1997;167(6):310-3.
- [39] Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol*. 2009;80(10):1606-9.

- [40] Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, Alves Mayer MP, Birman EG. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis.* 2005;11(1):17-21.
- [41] De Sousa L, Vásquez L, Velasco J, Parlapiano D. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes. *Invest Clin.* 2006;47(2):109-16.
- [42] Von Recklinghausen G, Weischer T, Ansorg R, Mohr C. No cultural detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque. *Zentralbl Bakteriol.* 1994;281(1):102-6.
- [43] Silva Rossi-Aguiar VP, Navarro-Rodriguez T, Mattar R, Siqueira de Melo Peres MP, Correa Barbuti R, Silva FM, et al. Oral cavity is not a reservoir for *Helicobacter pylori* in infected patients with functional dyspepsia. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(3):255-9.
- [44] Liu Y, Lin H, Bai Y, Qin X, Zheng X, Sun Y, et al. Study on the relationship between *Helicobacter pylori* in the dental plaque and the occurrence of dental caries or oral hygiene index. *Helicobacter.* 2008;13(4):256-60.
- [45] Liu P, Yue J, Han S, Deng T, Fu C, Zhu G, et al. A cross-sectional survey of dental caries, oral hygiene, and *Helicobacter pylori* infection in adults. *Asia Pac J Public Health.* 2013;25(4):49-56.
- [46] Iwai K, Watanabe I, Yamamoto T, Kuriyama N, Matsui D, Nomura R, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and dental pulp reservoirs in Japanese adults. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):267.
- [47] Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2330-8.
- [48] Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):32-8.
- [49] Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006;94(1):10-21.
- [50] Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol.* 2006;33(5):329-33.

İnsan Yürüyüşünün Yapay Zekayla Sınıflandırılması: Sistemik Bir Gözden Geçirme

Classification of Human Gait with Artificial Intelligence: A Systematic Review

Ziya YILDIZ^{1*}, Ferdi BAŞKURT², Ahmet Ali SÜZEN³

¹Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Uluborlu Meslek Yüksekokulu, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Isparta, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye

³Bilgi Güvenliği Bölümü, Uluborlu Meslek Yüksekokulu, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Yürüyüş, duruş ve salınım fazı olarak incelenen döngüsel sürece sahip bir kazanımdır. Yürüyüşü çıplak gözle sınıflandırmak ve tanımlamak oldukça zor sübjektif bir yaklaşımdır. Görüntüleme ve sensör teknolojisinin gelişmesiyle yürüme hakkında birçok veri elde edilmektedir. Bu verilerin çokluğu ve karmaşıklığı, yorumlanmasında hatalara yol açabilmektedir. Verilerin işlenmesi süresinde yapay zeka uygulamaları kullanılmaktadır. Yapay zeka, veriler arası uygunluğu tespit etmesi ve yeni verileri kolayca sisteme dâhil edebilmesi sayesinde çalışmalarda tercih edilmiştir. Veri kümesinin geniş olması, yapay zekanın eğitilmesi ve yeni verilen verilerin yorumlanmasını kolaylaştırır. Veri kümesinin çeşitliliğine göre kullanılacak algoritma farklılık gösterebilir. Bu durum yapay zekanın öğrenme ve yorumlama başarısını etkileyebilir. Yapay zekâ uygulamasını geliştirmeden önce ilk uygulanacak işlem, veri kümesinden istenilen sonuca göre maksimum performans sağlayacak algoritmanın seçimidir. Bu çalışmada, yapay zeka algoritmaları kullanarak yürüyüşün tespitini ve sınıflandırmasını yapan literatür çalışmaları incelenmiştir. Yapay zekanın yürüyüşü sınıflandırmadaki başarı oranı, yapay zeka için en uygun yürüyüş parametresinin tespiti, yürüyüş için ideal ortamın ve en uygun algoritmanın belirlenmesi amaçlanmaktadır. Literatürdeki çalışmaların seçimi yapılırken, algoritma ve bilgisayar teknolojisindeki yenilikler göz önüne alınarak 2002-2020 yılları arasında 68 çalışmaya ulaşılmıştır. 2006 yılı öncesi 17 çalışma, bilgisayar ortamında algoritma belirleme çalışması olduğu için dâhil edilmemiştir. Örneklem sayısı dikkate alınmadan, herhangi bir engeli bulunmayan kişilerle yapılmış çalışmalar dâhil edilmiştir. Tek ekleme giyilebilen cihaz teknolojisi dışında veri elde etme yöntemlerini kullanan tüm çalışmalar dâhil edilmiştir. Yürüyüşü tanıma ve sınıflandırmada, kamera ve baropodometreden elde edilen verilerle, birden fazla algoritma kullanarak yüksek oranda başarı sağlandığı tespit edilmiştir. Birden fazla algoritma kullanmanın yürüyüşü tanımlamada en fazla başarıyı elde edeceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Makine öğrenme, Sağlıkta yapay zeka, Yapay zeka, Yürüme analizi, Yürüyüş

Alınış / Received: 01.09.2020 Kabul / Accepted: 05.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Gait is a gain that has a cyclic process studied as a phase of posture and oscillation. Gait is a subjective approach that is quite difficult to classify and describe with naked eye. A lot data about walking is obtained with development of imaging and sensor technology. The multiplicity and complexity of data can lead to errors in its interpretation. During Data Processing, Artificial Intelligence (AI) are preferred. AI has been preferred in studies due to its determination of compatibility between data and its ability to easily incorporate new data into system. The large dataset makes it easier to train AI and interpret newly issued data. The algorithm to be used may vary depending on variety of dataset. This can affect learning and interpretation success of AI. Before developing AI application, first process to be applied is selection of algorithm that will provide maximum performance according to desired result from dataset. In this study, literature studies that detect and classify walking using AI algorithms were examined. It is aimed to determine success rate of AI in gait classification, to determine optimal gait parameter for AI, to determine ideal environment for gait and appropriate algorithm. During the selection of studies in literature, 68 studies were reached between 2002-2020, taking into account innovations in algorithms and computer technology. 17 studies before 2006 were not included because they were studies of determining algorithms in a computer environment. Studies with people who did not have any barriers were included, without taking into account the number of samples. All studies using data acquisition methods are included, except for single-insert wearable-device technology. In gait recognition and classification, data from camera and baropodometer were found to be highly successful using multiple-algorithms. It has been shown that using multiple-algorithms will achieve most success in defining the gait.

Keywords: Artificial intelligence, Artificial intelligence in health, Gait, Gait analysis, Machine learning



1. Giriş

Yürüyüş, yer çekimi merkezinin istenilen doğrultuda değiştirilmesiyle, gövde ve ekstremitelerin sıralı düzeninde oluşan döngüsel bir harekettir. Yürüyüş döngüsü, duruş ve salınım fazı olarak iki başlıkta incelenmektedir. Duruş fazı; topuk vuruşu, taban teması, orta duruş, topuk kalkışı, itme fazı ve parmak kalkışından oluşur. Salınım fazı, parmak kalkışı ile başlar ve topuk temasına kadar başlangıç, orta ve son salınım olarak ayrılır. Yürüyüş, bireye özgü spatio-temporal, kinetik ve kinematik özellikler taşıyan bir kimliktir. Spatio-temporal verileri adım uzunluğu, adım süresi, çift adım uzunluğu, adım genişliği, tek bacak üzerinde durma süresi, yürüyüş hızı ve kadans gibi ölçümlerden oluşmaktadır (1). Kinematik veriler yürüyüşün açısasal değerlerini ve kinetik veriler yürüyüşte oluşan kuvvetleri temsil eder. Yürüyüşe ait özelliklerin belirlenmesi için yapılan uygulamalara yürüyüş analizi denir. Yürüyüş sırasında spatio-temporal verileri, kinetik ve kinematik veriler, kasların EMG verileri, enerji tüketimi verileri değerlendirilir (2).

Yürüyüşü çıplak gözle değerlendirilmenin güçlüğü, ayrıntılı ve güvenilir inceleme yöntemlerini kullanmaya itmiştir. Bunun için infrared kameralar, optoelektronik sistemler, baropedometreler, ivmeölçerler, jiroskoplar ve ivme ölçüm birimi yöntemleri tercih edilmektedir. Bu sistemler tablo, grafik, sayısal veriler ve görseller oluşturmaktadır. Fazla sayıda nicel verilerin yorumlanması hatalara sebep olabilmektedir. Literatürdeki çalışmalar yapay zeka modelleriyle nicel verileri yorumlayarak yürüyüşü değerlendirmekte ve sınıflandırılmaktadır (2).

Sağlık alanında yapılan çalışmalar sonucunda birçok veri ortaya çıkmaktadır. Bu verilerden anlamlı sonuçlar çıkartarak, gelecek çalışmaların sonuçlarının tahmin edilmesi için yapay zeka sistemleri önerilmektedir (3). Yapay zeka insan beyninin fonksiyonlarının makine sistemleri tarafından taklit edilmesini temel alan bir yaklaşımdır. Eski bir tarihe sahip olan yapay zeka, bilgisayar donanımlarının yetersiz kalmasından dolayı 2000'li yıllara kadar teori tabanlı çalışmalarda kalmıştır. Son zamanlarda yüksek performanslı işlemci ve grafik işlemcilerin çıkması ile beraber birçok yapay zeka uygulaması geliştirilmiştir (4). Sağlık alanında veriler üzerinden çıkarımlar ve karar verme modellerde yapay zekanın alt dalları olan makine öğrenme ve derin öğrenme algoritmaları tercih edilmektedir. Yapay zeka modellerinde kullanılan algoritmalar; veri kümesi, istenilen karar verme süreci, parametreler gibi belirli şartlara göre farklılaşmaktadır. Sağlık alanında elde edilen veriler üzerinde sınıflandırma, tahmin, kümeleme ve karar verme gibi farklı yapay zeka uygulamaları geliştirilmektedir (5).

Yapay zeka uygulamalarından makine öğrenme ve derin öğrenme algoritmaları literatürde birçok çalışmaya motivasyon olmuştur (6). Yapay zeka algoritmalarının kullanılması için veri kümesi zorunludur. Veri kümesinden istenilen sonuçların (tahmin, sınıflandırma, kümeleme vb.) alınması için doğru algoritmanın seçilmesi gerekmektedir. Bu da yapay zeka algoritmalarının yeteneklerinin farklı olduğunu göstermektedir. Yapay zeka uygulamasını geliştirmeden önce ilk işlem, veri kümesinden istenilen sonuca göre maksimum performans sağlayacak algoritmanın seçimidir (7).

Sınıflandırma için makine öğrenme türlerinden Gözetmeli (Supervised) öğrenme yöntemindeki algoritmalar (SVM, ANN, CRBM, RF, NN, PCA) kullanılır (5). Uzmanla ihtiyaç duymadan otomatik çıkarım yapabilen derin öğrenme algoritmaları son dönemde verileri işleyebilmektedir. Burada da sınıflandırma işlemlerinde RNN, DBN, CNN, GAN ve LSTM algoritmaları tercih edilmektedir (8).

Yürüyüşün sınıflandırmasında yapay zeka uygulamalarının tercih edilmesindeki faktörler; (i) yürüyüşte genel sınıflandırmayı oluşturmak, (ii) farklı veriler arasında uygunluk değerlendirmesi yapmak, (iii) sınıflandırmada yeni verileri kolayca dâhil edebilmek olduğu bilinmektedir. Yürüyüşün yapay zeka ile tanınması; yürüyüş özelliğinin non-invazif ve nitel karşılaştırılmasını, otomatik olarak yürüyüşün tanımlanmasını, yardımcı cihaz ve rehabilitasyon programının belirlenmesini, tedavi programının belirlenmesi ve gelişim takibi için ideal olduğu söylenmektedir (9-10).

Bu çalışmada yapay zekayla yürüyüş komponentlerinin tespitini ve sınıflandırmasını yapan literatür çalışmalarının incelenmesi amaçlanmıştır. Öncelikle normal ve değişen şartlarda (kıyafet, iç ve dış ortam, çanta taşıma vb.) yürüyüşü değerlendirmek için yapay zeka kullanan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Yürüyüşün değerlendirilmesinde; yapay zekanın en uygun olduğu veri kümesinin tespiti, en başarılı olduğu yürüyüş parametreleri, en iyi algoritma seçeneği, yürüyüşün kimliksel özelliklerinin saptanmasındaki başarısı ve kullanılabilirliği belirlenmiştir. Ayrıca bu incelemede, yürüyüşü algılamada etkin olan yapay zeka yöntemleri tespit edilmiştir.

1.1. Araştırma Stratejisi

1970'li yılların başlangıcında sağlıkta yapay zeka çalışmalarına odaklanılmıştır (11). Literatürdeki yapay zeka algoritmaları ile normal yürüyüşü tanıma ve sınıflandırması içeren çalışmalar değerlendirilmiştir. İncelenen çalışmaların sonuçları yapay zekanın yürüyüşü sınıflandırmada kullanılabileceğini göstermiştir (12-13).

Sağlıklı bir yürüyüş modelini patolojik yürüyüşten ayırmak ve hareket sırasında yürüyüş bozukluklarını değerlendirmek klinikte zordur. Yapay zekaya dayalı yürüme sınıflandırma yöntemleri doğrusal olmayan hareketleri sınıflandırmada başarılıdır (12). Algoritmalar karmaşık verilerle uygun şekilde çalışmaktadır. Tahmin performansını artırmak için yeni veriler kolayca sisteme dâhil edilebilir (13). Literatürdeki çalışmaların amaçları incelendiğinde yürüyüş tanıma ve sınıflandırma için en iyi algoritma ve veri elde etme yöntemi araştırılmışlardır.

Tarama sırasında [Yürüyüş sınıflandırmasında güncel yaklaşımlar], [SVM ile yürüyüş sınıflandırması], [Yürüyüş sınıflandırmasında yapay zeka], [Yürüyüş sınıflandırmasında makine öğrenmesi], [Yürüyüş sınıflandırmasında derin öğrenme], [CNN ile yürüyüş sınıflandırması], [LSTM ile yürüyüş sınıflandırması] anahtar kelimeleri İngilizce ve Türkçe olarak kullanıldı. Ayrıca kısa çizgi, virgül gibi karakterler, kök kelimelerin tüm olası varyasyonları dikkate alındı. Literatür taraması sonucunda 2002 yılından itibaren yapay zeka ile yürüyüş araştıran 68 makaleye ulaşıldı. Bu makalelerden 2002-2006 yılı arasındaki 17 tanesi algoritmanın geliştirmesinde deneksiz yapılan çalışmalar olduğu için dikkate alınmadı. Geriye kalan makalelerde dışlanma ve dahil edilme kriterlerine göre incelenerek çalışmaya dahil edildi.

1.2. Araştırmaların Çalışmada Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

- Yürüyüşün spatio-temporal parametreleri giyilebilir sensör teknolojisiyle ölçülmüşse çalışmaya dâhil edildi.
- Baropodometre, kamera görüntüleme sistemleri, hareket analiz sistemleri ile elde edilen veriler içeren çalışmalar dahil edildi.
- Örneklem büyüklüğü (denek sayısı, deneme sayısı veya adım sayısı), çalışmada alınan örneklem veya yapay zekanın eğitilmesindeki veri kümesinin boyutu ile ilgili herhangi bir kısıtlama getirilmedi.
- Tek bir eklemden giyilebilir sensör teknolojisine sahip çalışmalar dışlandı.
- Patolojik yürüyüşü belirlemeye ait çalışmalar dışlandı.
- Nörolojik veya ortopedik hastalığı olan bireyde yapılan yürüyüş değerlendirmesi içeren çalışmalar dışlandı.
- Sağlıklı bireylerde yaş ve cinsiyete göre yürüyüş sınıflandırması yapan çalışmalar dışlandı.
- Ambulasyon yardımcısı ortezler ve topuklu ayakkabı kullanan bireylerin yürüyüşünü sınıflandıran çalışmaları dışlandı.
- Yürüyüşlerin sınıflandırılması kapsamında yapay zeka algoritmalarının sınıflandırma işlemi için uygun olan algoritmalar (SVM, ANN, CRBM, RF, SAE, NN, PCA, RNN, DBN, CNN, GAN ve LSTM) dikkate alınmış diğerleri dışlanmıştır.

1.3. Yapay Zeka Algoritması ve Başarı Oranları

Tablo 1'de yıllara göre tercih edilen yapay zeka algoritması ve hangi çalışmalarda kullanıldığı gösterilmiştir. Kullanılan modellerdeki yapay zeka yöntemleri incelendiğinde makine öğrenme algoritmalarından en fazla SVM ve LSTM algoritmaları tercih edilmiştir. Das ve Chakrabarty (14), Shi ve ark. (15), Sun ve ark. (16), Liu ve ark. (17) çalışmalarında birden fazla algoritmayı tercih etmişlerdir. (14, 17).

Tablo 1. Çalışmaların, yapay zeka algoritmaları ve yıllara göre dağılımının gösterilmesi

İncelenen çalışmalar doğrultusunda yapay zekanın yürüyüşü sınıflandırma ve tanımada ortalama %89,4 doğruluk performansı elde edilmiş ve bu sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir. Bazı çalışmalarda yürüyüş parametre değerlendirmesi tek bir veri kullanılarak yapılmıştır (22, 25, 27, 28, 31). Diğer çalışmalar birden fazla yürüyüş parametresini dikkate almışlardır. Çalışmalarda yürüyüşün sınıflandırılmasında en düşük başarı oran yüzdeleri dikkate alınmıştır. Çalışmalarda birden fazla algoritma veya veri sayısı arttırıldığında doğruluk oranının arttığı görülmüştür.

Tablo 2. Çalışma ve yapay zekanın yürüyüş tanımadaki doğruluk oranları

1.4. Katılımcı Sayısı, Veri Kümelerin Elde Edilmesi ve Sınıflandırılması

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda katılımcı sayısı belirtilmemiştir (15, 21, 24). Belirtilen çalışmalarda ortalama $48,3 \pm 11,8$ (min:7 max:153) katılımcı çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmalarda veriler elde edilirken yürüyüş döngüsü ya da yürüyüşün katılımcı sayısı düşük örneklemde alınmıştır.

Sayının artırılması yapay zeka doğruluğunu daha fazla etkileyecektir (35). Veriler karmaşıklıkça algoritmayı değiştirmek başarıyı arttırabilmektedir (19).

Çalışmalarda, çoklu kamera sistemleri (14, 17, 21, 22, 24, 25, 28, 30, 33, 36), baropedometre (19, 31) ve jiroskop (27) ve diğer yöntemler (15, 16, 29) tercih edilmiştir. Yürüyüşün spatio-temporal, kinetik ve kinematik özellikleri veri kümesi olarak kullanan çalışmalar gruplandırılmış beraber incelenmiştir. Spatio-temporal veriler 5 çalışmada (17, 22, 23, 25, 29) kinetik veriler 3 çalışmada (27, 31, 34), kinematik veriler 2 çalışmada (15, 28) kullanılmıştır. Çalışmacılar kinematik ve spatio-temporal verileri beraber 5 kez kullanmıştır (14, 18, 20, 21, 24). Her üç yürüyüş özelliğini kullanan iki çalışma bulunmaktadır (19, 32). Yürüyüş parametrelerinin, sağlıklı bireylerde tek başına kullanılması yürüyüşün sınıflandırılmasında yeterli olacağı belirtilmiştir (23, 25). Yürüyüşteki değişimini tespit etmek için spatio-temporal ve kinematik parametrelerde %82 doğruluk belirtilmiştir (37). Kinetik verilerin de dahil edilmesi çalışma doğruluğu %91'e çıkarmıştır (38). Yürüyüş parametrelerinin tamamının kullanılması yürüyüşü sınıflandırılmada doğruluğu arttırabileceği belirtilmiştir (14, 15).

Tablo 1: Çalışmaların, yapay zeka algoritmaları ve yıllara göre dağılımının gösterilmesi

Algoritma/ Yıl	SVM	LSTM	ANN	CNN	RF	DBN	GAN	SAE	PCA	CRBM
2008	32									
2011	17		17							
2014	20		24							
2015	21								31	
2016	14,30		14		25	18				
2017				22						34
2018			33	15,16			15	16		
2019		19,23, 27,28,29								
2020	26									

SVM,LSTM,ANN,CNN,RF,DBN,GAN,SAE,PCA,CRBM ifadeleri algoritmaların özel ismidir.

1.5. Verilerin Elde Edildiği Yürüyüş Yöntemleri

Serrano ve ark. (25) rüzgârlı ve güneşli dış ortamda değerlendirme yapmıştır. Tan ve ark. (27) iç ve dış ortamda, yürüyüş bandında koşmayı ve yürümeyi değerlendirmişlerdir. Sharif ve ark. (26) ve bazı araştırmacılar normal yürüyüş esnasında kıyafet değişiminde ve çanta taşıma esnasında yapay zeka ile yürümeyi sınıflandırmışlardır (16, 18, 26, 28, 33). Katılımcılar yürüyüş hızlarını kendi seçtikleri normal hız, hızlı ve yavaş hızlarda gerçekleştirmişlerdir. Wolf ve ark. (30) iki farklı mevsimde, iki farklı ayakkabıyla, iki farklı yüzeyde, yavaş ve hızlı yürüme esnasında ve yürüyüş bandında eşya taşırken yürümeyi sınıflandırmışlardır. İsmail ve ark. (23) çalışmalarında belli mesafede kayıt edilen yürüyüş verilerini yorumlamışlardır. Zhang ve Ye (34) belli sürede yürüyüş verilerini yorumlamıştır. Benouis ve ark. (18) ve bazı çalışmacılar yürüyüş döngüsü veya adım sayısını dikkate alınmıştır (14, 15, 19-21, 25).

Yürüyüşü sınıflandırmak için deneklerden kapalı laboratuvar ortamında yürüyüş yapmaları istenmiştir. Sınıflandırma başarısını ölçmek için iç ve dış ortamda, farklı mevsimlerde, farklı zeminlerde, farklı ayakkabılarla farklı seçeneklerle yürüyüşler değerlendirilmiştir. Çalışmalarda kendi seçtikleri hızda veya yavaş ve hızlı tempoyla yürümeleri istenilmiştir. Çanta taşımanın ve ceket giymenin yürüyüşe olan etkisi incelenmiştir.

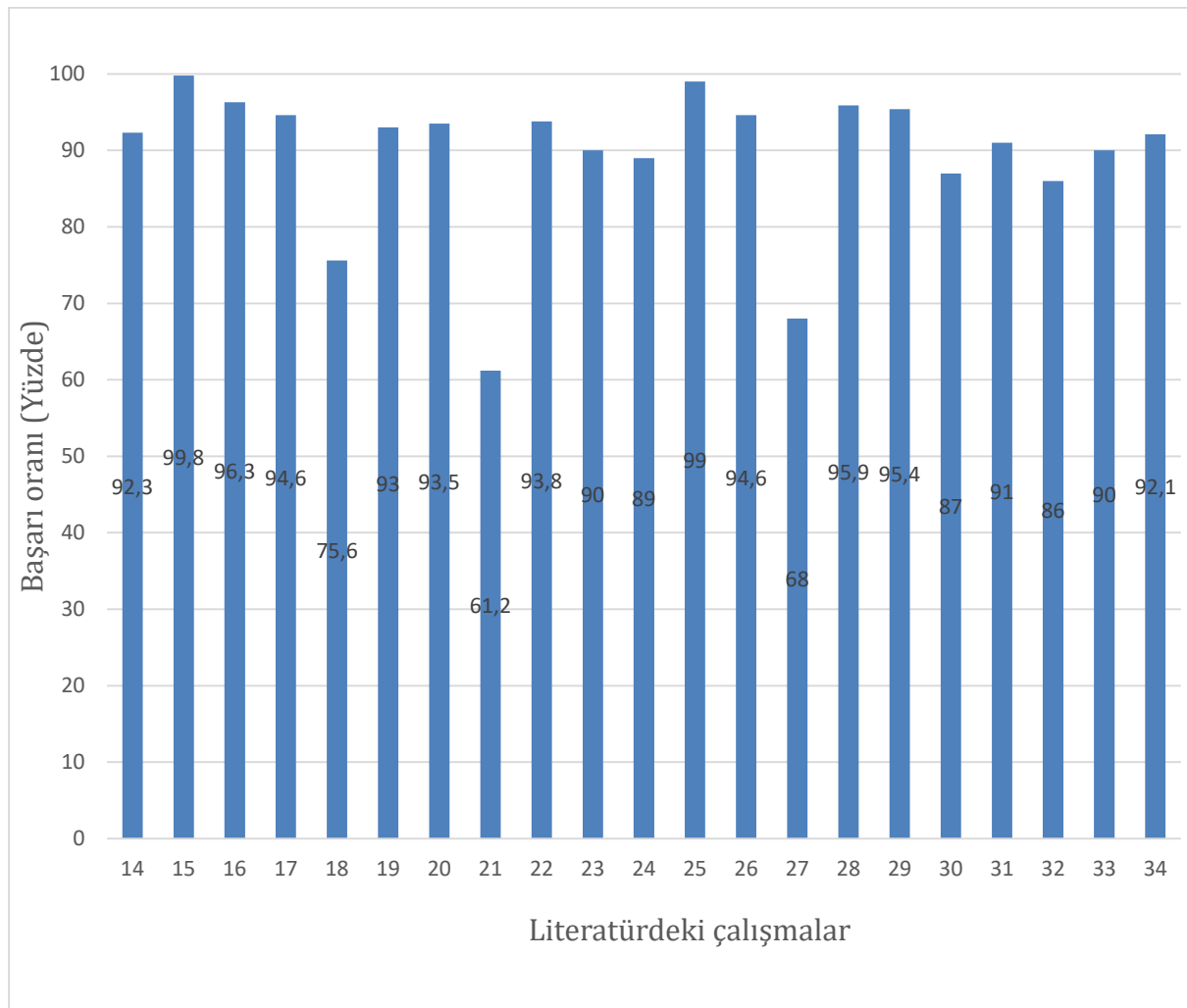
Bu değişen şartlara rağmen yapay zeka yürüyüşü %89,4 doğruluk ortalaması ile tanımlamıştır. Serrano ve ark. (25), Wolf ve ark. (30) ve Yoo ve ark. (32) yürüyüşü tanıma ve sınıflandırmada ortamın ve mevsimin etkisinin olmadığı başarı oranını göstermiştir.

1.6. Çalışmalardan Elde Edilmiş Sonuçlar

Çalışmalarda farklı yapay zeka algoritmaları kullanılmıştır. Normal bireylerin yürüyüşlerini sınıflandırmak için CNN, SVM ve ANN algoritmalarının beraber kullanılmasının sınıflandırma başarısını arttırdığı söylenmiştir (14, 20, 21). LSTM algoritmasının yürüyüş hızını tahmin etmede kötü olduğu söylenmiştir (27). SVM algoritmasının normal yürüyüşü kolay bir şekilde tespit edebileceği önerilmektedir (20). Kadans ve adım genişliği değerlendirilmesinde SVM yönteminin daha başarılı olduğu söylenmiştir (39). Bazı çalışmalarda yürüyüş saptamasının doğruluğunu arttırmak için birden fazla algoritma beraber kullanılmıştır (14, 16).

Sun ve ark. (16) iki farklı algoritmayı birlikte kullanmanın başarıyı %58'lerden %95'lere kadar artırdığını söylemiştir. Das (21)'in, Das ve Chakrabarty (14)'in çalışmalarında SVM algoritmasıyla birlikte başka bir algoritmanın kullanılmasının başarıyı arttırdığını söylemektedir. Sun ve ark. (16) çalışmalarında CNN algoritması yanında alternatif algoritmaların başarıyı artırdığını söylemektedir. Bu durumlarda farklı algoritmaların beraber kullanılması veri kümesindeki karmaşıklığı en aza indirir ve tanıma işlemi kolaylaştırır.

Tablo 2: Çalışma ve yapay zekanın yürüyüş tanımadaki doğruluk oranları



2.Sonuç

Bu çalışmada, yürüyüşün sınıflandırılmasında kullanılan yapay zeka algoritmalarının başarısı; yapay zekaya hangi verilerin sağlanması gerektiği; yürüyüşün hangi parametrelerinin sınıflandırmada kullanılabileceği sorularına cevap aranmıştır. Yapay zeka yürüyüş tanımlamada kullanılan algoritma, veri kümesi sayısı, kullandığı yürüyüş parametrelerine göre yürüyüşü tanımlamış veya sınıflandırmıştır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde yürüyüş sınıflandırılması için makine öğrenme ve derin öğrenme algoritmaları tercih edilmiştir. Araştırmacıların farklı veri kümeleri ve bu veri kümelerinde yapacakları çıkarımlara göre algoritma tercih ettiği görülmektedir. Geliştirilen yapay zeka modellerinden başarı, modelin sınıflandırma doğruluğu ile ölçülmektedir. Burada farklı doğruluk performans ölçümleri kullanılmıştır. Yapay zeka modellerinin başarısını etkileyen en önemli faktörün veri kümesi ve algoritma seçimi olduğu görülmektedir. Dikkate alınan katılımcı sayısı, yürüyüş süresi, yürüyüş döngüsü ve yürüyüş parametreleri artırıldığında yapay zekanın doğruluk performansını da arttığı sonucuna varılmıştır. Çalışmacılar SVM, LSTM, ANN ve CNN algoritmalarını daha fazla tercih etmişlerdir. Tek bir algoritma kullanımını tercih etmek yüksek doğruluk oluşturmaktadır. Fakat tek bir algoritmayı tercih etmek yerine birden fazla algoritma kullanmanın başarı oranının arttırılabileceği görülmüştür. Yürüyüşün komponentleri çanta taşıma, kıyafet, iç ve dış ortam, mevsimsel değişim gibi çeşitli durumlarda bile yüksek doğruluk oranının da tanınabilmektedir. Yapay zekanın kamera ve baropedometreden elde edilen verilerle yürüyüşü tanıma ve sınıflandırmasında yüksek oranda başarı sağladığı tespit edilmiştir. Literatürdeki yürüyüş sınıflandırma ve tanımlama çalışmaları, sağlık alanındaki araştırmacılar tarafından herhangi bir destek almadan mühendislik alanındaki araştırmacılarca gerçekleştirilmiştir. Bu durum yürüyüşün temel noktalarının gözden kaçmasına sebep olmuştur. Makale inceleme sürecimizde makalelerin sınıflandırılması ve anlaşılabilirliğini etkilemiştir. Yürüyüşü sınıflandırmak ve tanımak amacıyla yapılacak olan gelecek çalışmalar, sağlık ve mühendislik alanındaki multidisipliner ekiplerle gerçekleştirilmesi başarıyı arttıracaktır.

Kaynakça

- [1] Alsancak S, Yürüyüş terminolojisi. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2015; 14(2): 6-1.
- [2] Erbahçeci F, Bayramlar K. Yürüyüş. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2018.
- [3] Süzen AA, Şimşek M. A Novel Approach to Machine Learning Application to Protection Privacy Data in Healthcare: Federated Learning. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2020; 8 (1), 22-30.
- [4] Mitchell RS, Michalski JG, Carbonell TM. An artificial intelligence approach. Springer, Berlin. 2013.
- [5] Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S ve ark. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke and vascular neurology. 2017; 2(4), 230-243.
- [6] Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. New England Journal of Medicine. 2019; 380(14), 1347-1358.
- [7] Holzinger A. Interactive machine learning for health informatics: when do we need the human-in-the-loop?. Brain Informatics. 2016; 3(2), 119-131.
- [8] Finlayson SG, Bowers JD, Ito J, Zittrain JL, Beam AL, Kohane IS. Adversarial attacks on medical machine learning. Science. 2019; 363(6433), 1287-1289.
- [9] Lakany H. Extracting a diagnostic gait signature. Pattern Recognit. 2008; 41:1627-37.
- [10] Alaqtash M, Yu H, Brower R, Abdelgawad A, Sarkodie-Gyan T. Application of wearable sensors for human gait analysis using fuzzy computational algorithm. Eng Appl Artif Intell. 2011;24:1018-25.
- [11] Uzun T. Yapay Zeka Ve Sağlık Uygulamaları. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2020; Erken Görünüm: 0-0.
- [12] Lai DT, Levinger P, Begg RK, Gilleard WL, Palaniswami M. Automatic recognition of gait patterns exhibiting patellofemoral pain syndrome using a support vector machine approach. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2009; 13(5): 810-817.
- [13] Asadi H, Dowling R, Yan B, Mitchell P. Machine learning for outcome prediction of acute ischemic stroke post intra-arterial therapy. PloS one. 2014; 9(2).
- [14] Das D, Chakrabarty A. Human Gait Recognition using Deep Neural Networks. In Proceedings of the Second International Conference on Information and Communication Technology for Competitive Strategies; 2016 Mart; 1-6.
- [15] Shi X, Li Y, Zhou F, Liu L. Human activity recognition based on deep learning method. In 2018 International Conference on Radar (RADAR); 2018 Ağustos; 1-5.
- [16] Sun L, Yuan YX, Zhang Q, Wu YC. Human Gait Classification Using Micro-Motion and Ensemble Learning. In IGARSS 2018-2018 IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium; 2018 Temmuz; 6971-6974.
- [17] Liu L, Yin Y, Qin W, Li Y. Gait recognition based on outermost contour. International Journal of Computational Intelligence Systems. 2011; 4(5): 1090-1099.
- [18] Benouis M, Senouci M, Tlemsani R, Mostefai L. Gait recognition based on model-based methods and deep belief networks. International Journal of Biometrics. 2016; 8(3-4), 237-253.

- [19] Choi A, Jung H, L94.ee KY, Lee S, Mun JH. Machine learning approach to predict center of pressure trajectories in a complete gait cycle: a feedforward neural network vs. LSTM network. *Medical & biological engineering & computing*. 2019; 57(12), 2693-2703.
- [20] Das D, Saharia S. Human gait analysis and recognition using support vector machines. *International Journal of Computer Science & Information Technology*. 2014; 6(5).
- [21] Das D. Human gait classification using combined HMM & SVM hybrid classifier. In 2015 International Conference on Electronic Design, Computer Networks & Automated Verification (EDCAV); 2015 Ocak; 169-174.
- [22] Dehzangi O, Taherisadr M, ChngalVala R. IMU-based gait recognition using convolutional neural networks and multi-sensor fusion. *Sensors*. 2017; 17(12), 2735.
- [23] Ismail H, Radwan I, Suominen H, Goecke R. Gait Estimation and Analysis from Noisy Observations. In 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2019 Temmuz; 2707-2712.
- [24] Kong W, Saad MH, Hannan MA, Hussain A. Human gait state classification using artificial neural network. In 2014 IEEE symposium on computational intelligence for multimedia, signal and vision processing (CIMSIVP); 2014 Aralık; 1-5.
- [25] Serrano MM, Chen YP, Howard A, Vela PA. Automated feet detection for clinical gait assessment. In 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2016, Ağustos; 2161-2164.
- [26] Sharif M, Attique M, Tahir MZ, Yasmim M, Saba T, Tanik, UJ. A Machine Learning Method with Threshold Based Parallel Feature Fusion and Feature Selection for Automated Gait Recognition. *Journal of Organizational and End User Computing (JOEUC)*. 2020; 32(2), 67-92.
- [27] Tan HX, Aung NN, Tian J, Chua MCH, Yang YO. Time series classification using a modified LSTM approach from accelerometer-based data: A comparative study for gait cycle detection. *Gait & posture*. 2019; 74, 128-134.
- [28] Wang X, Yan WQ. Human Gait Recognition Based on Frame-by-Frame Gait Energy Images and Convolutional Long Short-Term Memory. *International journal of neural systems*. 2019; 1950027-1950027.
- [29] Wang Q, Ye L, Luo H, Men A, Zhao F, Huang Y. Pedestrian stride-length estimation based on LSTM and denoising autoencoders. *Sensors*. 2019; 19(4), 840.
- [30] Wolf T, Babae M, Rigoll G. Multi-view gait recognition using 3D convolutional neural networks. In 2016 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP); 2016 Eylül; 4165-4169. IEEE.
- [31] Wu J, Wu B. The novel quantitative technique for assessment of gait symmetry using advanced statistical learning algorithm. *BioMed research international*. 2015.
- [32] Yoo JH, Hwang D, Moon KY, Nixon MS. Automated human recognition by gait using neural network. In 2008 First Workshops on Image Processing Theory, Tools and Applications; 2008, Kasım; 1-6).
- [33] Yu T, Liu X, Mei Y, Dai C, Yan J. Identification by Gait Using Convolutional Restricted Boltzmann Machine and Voting Algorithm. In 2018 IEEE International Conference on Internet of Things (iThings) and IEEE Green Computing and Communications (GreenCom) and IEEE Cyber, Physical and Social Computing (CPSCom) and IEEE Smart Data (SmartData); 2018 Temmuz; 677-681.
- [34] Zhang H, Ye C. RGB-D camera based walking pattern recognition by support vector machines for a smart rollator. *International journal of intelligent robotics and applications*. 2017; 1(1), 32-42.
- [35] Ferrari A, Bergamini L, Guerzoni G, Calderara S, Biccocchi N, Vitetta G ve ark. Gait-Based Diplegia Classification Using LSMT Networks. *Journal of healthcare engineering*. 2019.
- [36] Wang C, Zhang J, Wang L, Pu J, Yuan X. Human identification using temporal information preserving gait template. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2012; 34(11), 2164-2176.
- [37] Begg RK, Palaniswami M, Owen B. Support vector machines for automated gait classification. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*. 2005; 52(5), 828-838.
- [38] Begg R, Kamruzzaman J. A machine learning approach for automated recognition of movement patterns using basic, kinetic and kinematic gait data. *Journal of biomechanics*. 2005; 38(3), 401-408.
- [39] Kamruzzaman J, Begg RK. Support vector machines and other pattern recognition approaches to the diagnosis of cerebral palsy gait. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2006; 53(12), 2479-2490.

Dual Etkinin Yan Etkisi: Hiperprolaktinemi ve Galaktore Olgusu Side Effect of Dual Effect: Hyperprolactinemia and Galactorrhea Case

Bilal TANRITANIR^{1*}, Meltem GÜNDOĞAN²

¹Psikiyatri Kliniği, Bucak Devlet Hastanesi, Bucak, Burdur, Türkiye
²Psikiyatri Kliniği, Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Venlafaksin doz bağımlı olarak serotonin, noradrenalin (NA) ve dopamin geri alım inhibitörü özellikleri gösteren bir antidepresandır. Venlafaksin kullanımı ile ortaya çıkabilen hiperprolaktinemi ve galaktore nadir görülen bir durum olup olgu sunumları ile bildirilmiştir. Bu olgu ile psikiyatrik tedavi yaklaşımlarında en sık kullanılan tedavi ajanlarından olan antidepresanların nadir görülen yan etkilerinden biri olan galaktore ve prolaktin artışının klinisyenler tarafından göz ardı edilmemesi ve bu yan etkilerin sadece antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmadığının farkına varılması hedeflenmiştir. **Olgu:** Yaklaşık 6 yıldır depresif şikayetleri olan ve tam remisyona ulaşmayan 41 yaşındaki kadın hastanın tedavisinin düzenlenmesi sonrasında ortaya çıkan hiperprolaktinemi ve galaktore yan etkilerinin olduğu olgu sunulmuştur. **Sonuç:** Venlafaksin doz bağımlı olarak ortaya çıkardığı serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik etkilerin yanı sıra yan etkilerinin de doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle Hiperprolaktinemi ile galaktorenin etyolojisinde yer alan serotonerjik ve dopaminerjik faktörler dışında noradrenerjik faktörlerin de etkili olabileceği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Venlafaksin, Hiperprolaktinemi, Galaktore

Alınış / Received: 02.10.2020 Kabul / Accepted: 24.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: Venlafaxine is an antidepressant with serotonin, noradrenaline (NE) and dopamine reuptake inhibitor properties. Hyperprolactinemia and galactorrhea, which can occur with venlafaxine use, are rare conditions and have been reported with case reports. With this case, it was aimed not to ignore galactorrhea and increased prolactin, which are one of the rare side effects of antidepressants, which are among the most frequently used treatment agents in psychiatric treatment approaches, and to realize that these side effects do not occur solely due to the use of antipsychotics. **Case:** A 41-year-old female patient, who had depressive complaints for about 6 years and did not reach complete remission, had hyperprolactinemia and galactorrhea side effects after treatment. **Conclusion:** In addition to the serotonergic, noradrenergic and dopaminergic effects of venlafaxine in a dose-dependent manner, its side effects are also dose-dependent. It has been argued that noradrenergic factors may also be effective in addition to serotonergic and dopaminergic factors in the etiology of galactorrhea with hyperprolactinemia.

Keywords: Venlafaxine, Hyperprolactinemia, Galactorrhea



1. Giriş

Venlafaksin doz bağımlı olarak serotonin, noradrenalin (NA) ve dopamin gerialım inhibitörü özellikleri gösteren bir antidepresandır. Venlafaksin ve aktif metaboliti olan desmetilvenlafaksin serotonin ve noradrenalin gerialım inhibitör (SNRI) özelliği dopamin gerialım inhibitörü özelliğine göre daha güçlüdür (1). Serotonin gerialım inhibitör özelliği en güçlü etkisi olup düşük dozlarda, noradrenalin gerialım inhibitör özelliği orta güçte etkisi olup yüksek dozlarda ve dopamin gerialım inhibitör özelliği en zayıf etkisi olup en yüksek dozlarda görülür. Venlafaksin majör depresyon tedavi doz aralığı 75 mg ile 375 mg arasındadır (2).

Galaktore psikotropalardan en sık antipsikotiklerin (özellikle amisülpirid, risperidon, sülpirid) yan etkisi olmakla beraber antidepresanların da (özellikle trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, SSRI) nadir yan etkisi olarak görülebilmektedir (3). Venlafaksin sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı ve uykusuzluk olup nadir yan etkileri arasında anjioödem, agranülozitoz ve senkop yer almaktadır. Hiperprolaktinemi ve galaktore venlafaksin bilinen yan etkileri arasında yer almamakla birlikte literatür araştırmasında venlafaksin neden olabileceği hiperprolaktinemi ve galaktorenin nadir görüldüğü tespit edilmiştir (4-7).

Bu olguda venlafaksin doz bağımlı olarak ortaya çıkabilen yan etkileri olan galaktore ve hiperprolaktinemiye dikkat çekilmek istenmiştir. Yazımızda 75 mg/gün venlafaksin dozunun 150 mg/güne artırılması sonrası ortaya çıkan hiperprolaktinemi ve galaktorenin venlafaksin dozunun 75 mg/güne düşürülmesi sonrası her iki durumunda ortadan kalktığı kadın hasta sunulmuştur.

2. Olgu

Kırk bir yaşında, evli kadın hastanın ilk psikiyatrik başvurusu 2014 yılında depresif yakınmalarla olmuş. Hastaya majör depresyon tanısı konularak sertralin tedavisi başlanmış. Poliklinik başvurusu yaptığında birçok farklı farmakoterapi ajanı kullandığı ancak tam iyilik halinin olmadığı öğrenildi. Bu dönemlerde kullanmış olduğu ajanları hatırlamamakla beraber tedavi dozları hakkında da yeterli bilgi alınamadı.

Hali hazırda isteksizlik, keyifsizlik ve halsizlik yakınmaları mevcut olup venlafaksin 75 mg/gün tedavisini yaklaşık 6 aydır kullanmaktaydı.

Ruhsal durum muayenesinde bilinç açık, yönelim tam, görünüm kendine bakımı azalmış ve bitkin, dikkat azalmış, konuşma miktarı ve hızı olağan tonu düşük, uyku olağan, iştah olağan, duygudurum depresif, duygulanım uygun, düşünce süreci olağan, düşünce içeriğinde değersizlik düşünceleri ve algısal patolojinin olmadığı saptandı. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği puanı 14 olarak değerlendirildi.

Hastanın özgeçmişinde özellik olmayıp soy geçmişinde de psikiyatrik öykü saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde biyokimya parametreleri, hemogram parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, B-HCG ve sabah kortizol değerleri normal aralıkta tespit edildi. Hastanın ruhsal durum muayenesi sonucunda majör depresif bozukluk tam remisyona sağlanmadığından kullanmakta olduğu venlafaksin dozu 150 mg/güne artırıldı. Hastanın sekiz hafta sonraki poliklinik kontrolündeki yakınmalarından halsizlik şikayetinin ortadan kalktığı ancak diğer şikayetlerinin halen devam ettiği saptandı. Ayrıca hasta memesinden sıkma ile süt geldiğini ifade etti. Bu durum üzerine hastanın prolaktin (PRL) düzeyinin 40,69 ng/ml (normal aralık 4,79-23,3 ng/ml) olduğu tespit edildi. Endokrinoloji bölümüne konsülte edilen hastanın ek bir patolojisinin olmadığı ve PRL düzeyinin 100 ng/ml üzerinde olmaması nedeniyle kranial MR görüntülemesine gerek görülmediği öğrenildi. Hastanın PRL artışının ve galaktoresinin venlafaksine bağlı olduğu düşünülerek venlafaksin dozu 75 mg/güne düşürüldü. Hastanın iki hafta sonraki poliklinik kontrolünde, PRL düzeyi 17,89 ng/ml olarak tespit edildi. Hastanın depresif şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle farmakoterapisine aripirazol 5 mg/gün tedavisi eklenerek takibi planlandı.

3. Tartışma

Polaktin salınımını kolaylaştıran 3 farklı hipofizer laktotrop üzerinde ortak kanaat oluşmuştur. Bunlar tirotropin salgılatan hormon (TRH), serotonin ve serotonin prekürsörü olan 5-hidroksitriptamin (5-HT)'dir (7). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) hiperprolaktinemiye, hipotalamustaki postsinaptik 5-HT reseptörleri üzerinden direkt veya tubuloinsübualler dopaminerjik nöronlar üzerinden indirekt olarak neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (8-11). Bir başka teoriye göre de gonadotropin uyarıcı hormonu (GnRH) üzerine noradrenalinin uyarıcı bir etkisinin, dopaminin ise

baskılayıcı bir etkisinin olduğu ve bu yol üzerinden de prolaktin artışının ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (4). Bununla birlikte antidepresan kullanımına bağlı ortaya çıkan prolaktin artışı antipsikotik kullanımına ilişkin ortaya çıkan prolaktin artışına göre daha nadirdir (12). Venlafaksin kullanımına ilişkin ortaya çıkan prolaktin artışına bağlı galaktore ve jinekomasti olgu sunumlarında venlafaksin dozunun 75 mg/günden 150 mg/güne artırılması sonrasında prolaktin artışı, galaktore ve jinekomastinin ortaya çıktığı bildirilmektedir (4-7). Bu yan etkilerin ortaya çıkmasında rol alan mekanizma 5-HT reseptörleri üzerindeki inhibisyonudur (8-11). Bu olguda da venlafaksin dozunun günlük 75 mg'dan 150 mg'a artırılması sonrası prolaktin artışı ve galaktorenin görülmüş olması 150 mg venlafaksin dozunun eşik değer olduğunu düşündürmektedir. Abdelmawla ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada elin dorsal venindeki NA bağımlı vazokonstriksiyon için kullanmış olduğu ajanlardan biri olan venlafaksin 75 mg'da bu etkiyi gösteremediğini 150 mg'da ise NA etkisine bağlı olarak vazokonstriksiyonu ortaya çıktığını yani 150 mg venlafaksin dozu ile SSRI etkisine NA etkisi eklendiğini ifade etmişlerdir (13). Bir başka çalışmada da 200 mg/gün civarındaki venlafaksin dozunun NA gerilim inhibitör özelliği gösterdiği ancak 100 mg/gün venlafaksin dozunun bu etkiyi ortaya çıkartmadığı belirtilmiştir (14). Bu bilgiler ışığında venlafaksin 150 mg/gün ve üstü dozlarda serotonin geri alım inhibisyonuna noradrenalin geri alım inhibisyonunun eklendiğini düşündürmektedir. Venlafaksin 150 mg ve üstü dozlarında galaktore yan etkisi ortaya çıkmaktadır (15-16).

4. Sonuç

Prolaktin artışı ve galaktore etyolojisinde noradrenalinin de serotonin gibi etkili olabileceği düşünülmekte olup bunun desteklenmesi için olgu sunumlardan öteye geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynakça

- [1] Muth, E.A., et al., Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol*, 1986;35(24): 4493-7.
- [2] Guelfi, J.D., et al., Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry*, 1995;56(10):450-8.
- [3] Samperi, I., Lithgow, K., & Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2203. 3
- [4] Berilgen, M.S., Late-onset galactorrhea and menometrorrhagia with venlafaxine use in a migraine patient. *J Clin Psychopharmacol*, 2010;30(6): 753-4.
- [5] Demir, E.Y., Ö. Gözlükaya, and H.O. Yazar, Hyperprolactinemia connected with venlafaxine: a case report. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 2014;(15): 10-4.
- [6] Karakurt, F., et al., Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 2009;32(1):51-2.
- [7] Wichman, C.L. and J.L. Cunningham, A case of venlafaxine-induced galactorrhea? *J Clin Psychopharmacol*, 2008;28(5):580-1.
- [8] Torre, D.L. and A. Falorni, Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*, 2007. 3(5):929-51.
- [9] Kim, S.W. and M.W. Dysken, Potential antidopaminergic effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 1991;52(1): 42.
- [10] Nicholas, L., K. Dawkins, and R.N. Golden, Psychoneuroendocrinology of depression. *Prolactin. Psychiatr Clin North Am*, 1998;21(2): 341-58.
- [11] Arya, D.K., Extrapyrmidal symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 1994;165(6): 728-33.
- [12] Marken, P.A., R.F. Haykal, and J.N. Fisher, Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm*, 1992;11(10): 851-6.
- [13] Abdelmawla, A.H., et al., Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine, and paroxetine on noradrenaline- and methoxamine-evoked constriction of the dorsal hand vein. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;48(3): 345-54.
- [14] Preskorn, S.H., Two in one: The venlafaxine story. *J Pract Psychiatry Behav Health*, 1999;(5): 346-50.
- [15] Bhatia SC, Bhatia SK, Bencomo L. Effective treatment of venlafaxine-induced noncyclical mastalgia with bromocriptine. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(5):590-591.
- [16] Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):109-110.

Numb Chin Syndrome: A Sign of Lung Adenocarcinoma

Uyuşuk Çene Sendromu: Akciğer Adenokarsinomunun Bir İşareti

Hüseyin GÜLCAN^{1*}, Uğur GÜLŞEN¹

¹Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Zonguldak, Turkey

Ö Z E T

Amaç: Duyusal bir nöropati olan ve kaybı zamanda mental nöropati olarak da bilinen uyuşuk çene sendromu (UÇS), alt dudak, diş eti ve ağız mukozasında parestezi ya da his aynı ile karakterizedir. Bu durum, malignitelerle ilişkili olabileceğinden endişe verici olarak kabul edilmektedir. **Olgu:** 34 yaşında kadın hasta sağ alt dudakta parestezi şikayeti ile kliniğe başvurdu. Radyografik incelemede inferior alveolar siniri içine alan bir litik lezyon tespit edildi. Lokal anestezi altında biyopsi yapıldı. Örneğin histopatolojik incelemesinin ardından adenokarsinom tanısı konuldu. Hasta daha sonra onkoloji bölümüne yönlendirildi. İncelemeler sonucunda birincil nedenin akciğer adenokarsinomu olduğu tespit edildi. **Sonuç:** Bu vaka raporu UÇS'li hastaların çok dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktır çünkü bu durum bir sistemik malignitenin belirtisi olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Adenokarsinomu, Kanser, Malignite, Tümörler, Uyuşukluk

Alınış / Received: 19.12.2020 Kabul / Accepted: 01.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: Numb chin syndrome (NCS), which is a sensory neuropathy and also known as mental neuropathy, is characterized by paresthesia or decreased sensation in lower lip, gingiva and oral mucosa. This condition is regarded as worrisome because it may be associated with malignancies. **Case:** A 34-year-old female patient referred to the clinic with complaint of paresthesia in right lower lip. A lytic lesion involving the inferior alveolar nerve was detected on radiographic examination. Biopsy was done under local anesthesia. After the histopathological examination of the sample the diagnosis of adenocarcinoma was made. The patient was then referred to the department of oncology. As a result of the examinations, it was found that the primary cause was lung adenocarcinoma. **Conclusion:** This case report emphasizes that patients with NCS should be evaluated very carefully because this condition may be a symptom of a systemic malignancy.

Keywords: Adenocarcinoma of Lung, Cancer, Malignancy, Numbness, Tumors



1. Introduction

For people who have experienced local anesthesia on the dentist's chair, a symptom that seems harmless, such as numbness in the jaw, sometimes reflects an underlying malignancy (1). Numb chin syndrome (NCS) is an uncommon cranial neuropathy. It is a condition manifested by sensory disturbances (anesthesia, hypoesthesia or paresthesia) along the distribution of the mental nerve or inferior alveolar nerve (2). Different sensations along the cutaneous distribution of the mental branch of the trigeminal nerve may occur as a result of injuries during anesthesia, fractures, osteotomies and osteotomies. Less commonly, it can result from infections of masseteric space, benign intra-osseous cystic lesions or locally invasive intraoral malignancies (3). Although many etiological factors have been reported, the most worrying issue is that this condition is associated with systemic malignancies (4).

Metastasis to the oral cavity can occur both bones and soft tissues, and this constitutes only 1% of all oral malignancies. In contrast to this low rate, this is clinically very important because it points out a common metastatic disease and an unfavorable prognosis (5).

Galán Gil *et al.* (4) analyzed 136 cases with NCS in systematic review and reported that the most related malignancy with NCS was breast cancer (40,4%), followed by lymphomas (20,5%), prostate cancer (6,6%), leukemia (5,1%), myeloma/plasmocytoma (3,8%), lung cancer (2,9%), Hodgkin's disease (2,9%) and sarcoma (2,9%).

Numb chin is an important indicator of oral metastasis. However, it can also be seen as a result of dental and systemic pathologies (5). Aim of this study is to draw attention to the fact that a numbness in the jaw that is ignored considering that it is due to dental causes may be a sign of a systemic malignancy.

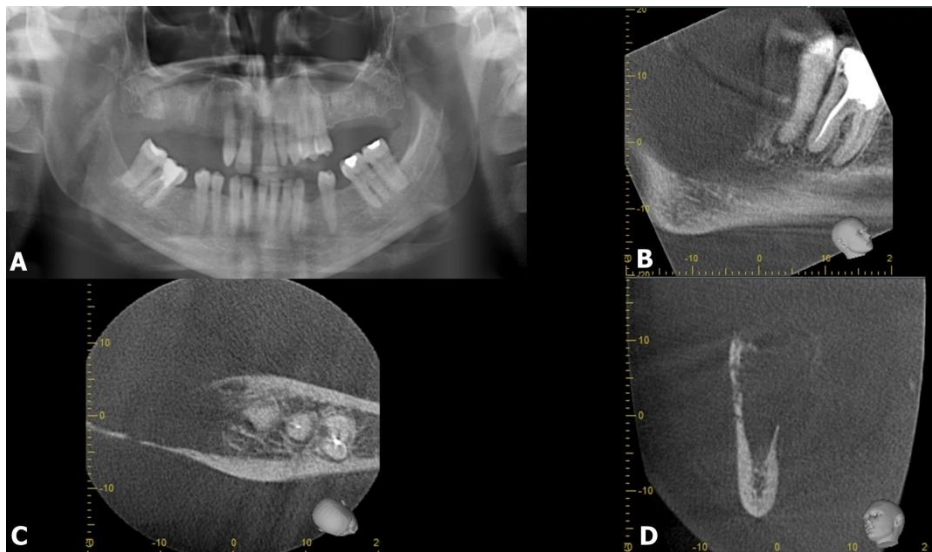


Figure 1. No obvious lesion in panoramic radiography (A) of patient with numbness in the right lower lip. Cone beam computerized tomography scans: sagittal (B), axial (C), coronal (D) showed osteolytic lesion involving the inferior alveolar nerve.

2. Case Report

A 34-year-old female patient referred to XXX with numbness in right lower lip. Although there was no obvious lesion on panoramic radiography, cone beam computerized tomographic evaluation showed a large lytic lesion involving the inferior alveolar nerve in the right posterior region of the mandible (Figure 1). Written informed consent was obtained from the patient. Biopsy was done under local anesthesia. Histopathological evaluation showed invasive carcinoma which showed infiltration within desmoplastic stroma and among bone trabeculae. The tumor consisted of atypical epithelial cells showing glandular array. Vacuolization in some cell cytoplasm and mucin in some gland lumens were seen.

The tumor showed perineural invasion (Figure 2). After the examination, she was diagnosed with adenocarcinoma. The patient was referred to the department of oncology. After the examinations, it was seen that the primary cause was lung adenocarcinoma. The treatment of the patient was started in this department but after approximately 4 months, the patient deceased.

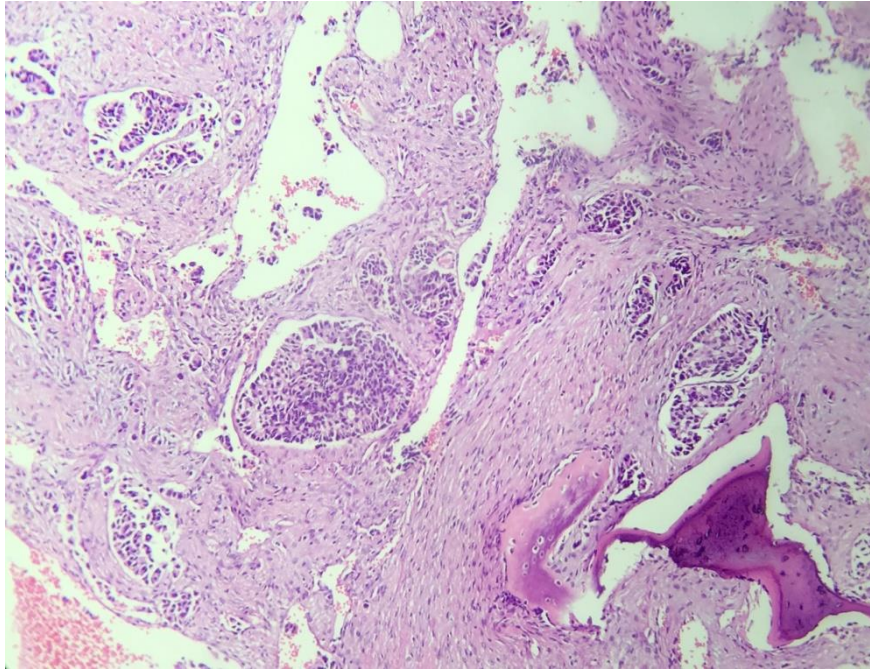


Figure 2. Histological sample shows a malignant tumor consisting of atypical epithelial cells with cribriform and tubule-like array infiltrating into the bone and connective tissue (HEEx100).

3. Discussion

Primary cancers of lung, breast, kidney and bone are the most common sources of metastatic tumors of the oral cavity. While the breast is the primary tumor site that metastasizes to the jaw bones, the most common cancer that metastasizes to the oral soft tissues is the lungs (6). In this case, the source of metastasis is the lungs.

NCS is an important marker showing the progression and relapse of insidious cancers (7). NCS is usually seen unilaterally, but it can also be seen bilaterally (1,8). In this case, NCS was seen unilaterally. Galán Gil *et al.* (4) stated that NCS had an unfortunate prognosis due to 78,5% mortality rate and average survival time of 6,9 months.

The most common causes of this syndrome are dental causes such as iatrogenic conditions, tooth root infections, osteomyelitis of the mandible (acute and chronic), odontogenic and non-odontogenic tumors and mandibular cysts. Other causes are neoplasms, malignant more commonly than benign, metastatic more commonly than primary (9). In addition, NCS was found to be associated with inflammatory, infectious, immune and pharmaceutical etiologies including lupus, HIV, sarcoidosis and biphosphonate therapy (10). In this case, the cause of NCS is metastasis of lung adenocarcinoma to mandible.

4. Conclusion

In presence of NCS, the physician should search for a neoplasia. NCS is a harbinger of progression or relaps and indicator of poor prognosis in patients with a malignancy. Therefore, this is an important symptom that should not be underestimated.

References

- [1] Bruyn RP, Boogerd W. The numb chin. *Clin Neurol Neurosurg.* 1991;93(3):187-93.
- [2] Colella G, Giudice A, Siniscalchi G, Falcone U, Guastafierro S. Chin numbness: a symptom that should not be underestimated: a review of 12 cases. *Am J Med Sci.* 2009;337(6):407-10.
- [3] Eppley BL, Snyders RV, Jr. Mental neuropathy as a sign of distant malignancy: report of cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(10):1117-9.
- [4] Galán Gil S, Peñarrocha Diago M, Peñarrocha Diago M. Malignant mental nerve neuropathy: systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(10):E616-21.
- [5] Aerden T, Grisar K, Neven P, Hauben E, Politis C. Numb chin syndrome as a sign of mandibular metastasis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:68-71.
- [6] Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity - pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol.* 2008;44(8):743-52.
- [7] Balamurugan N, Arathisenthil SV, Senthilkumaran S, Thirumalaikolundusubramanian P. Numb chin syndrome: A harbinger of tumor progression or relapse. *Am J Emerg Med.* 2017;35(5):805.e1-.e2.
- [8] Hiraki A, Nakamura S, Abe K, Takenoshita Y, Horinouchi Y, Shinohara M, et al. Numb chin syndrome as an initial symptom of acute lymphocytic leukemia: report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(5):555-61.
- [9] Bar-Ziv J, Slasky BS. CT imaging of mental nerve neuropathy: the numb chin syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(2):371-6.
- [10] Smith RM, Hassan A, Robertson CE. Numb Chin Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(9):44.