

*Anatolian Clinic*  
Journal of Medical Sciences  
**Anadolu Kliniği**  
*Tıp Bilimleri Dergisi*





Anatolian Clinic  
Journal of Medical Sciences  
**Anadolu Kliniği**  
*Tıp Bilimleri Dergisi*

**Anatolian Clinic**  
The Journal of Medical Sciences

---

Ocak 2022; Cilt 27, Sayı 1  
January 2022; Volume 27, Issue 1

# Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi

Ocak 2022; Cilt 27, Sayı 1  
January 2022; Volume 27, Issue 1

## Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on  
Behalf of the Hayat Foundation for Health and Social  
Services  
Ahmet Özdemir, Dr.

## Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

## Başeditör / Editor-in-Chief

Sedat Akbaş, Doç. Dr.

## Türkçe & İngilizce Dil Editörleri / Language Editors

M. Kemal Temel, Öğr. Gör. Dr.  
Önder Yaşar, Öğr. Gör.

## Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

## Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaş Matbaa Ltd. Şti.  
☎ 0212 544 5877

## İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul  
☎ 0212 588 2545 ☎ 0212 697 30 30  
✉ dergipark.org.tr/tr/pub/anadoluklin  
✉ anadoluklinigi@gmail.com

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.  
Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

*Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933–1954) adı / Previously (1933–1954) named: Anadolu Kliniği

Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

## Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ, MIAR

## Editörlerden

Değerli yazar ve okurlarımız,

2022 yılı itibarıyla *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, ikinci yayın hayatında altı yılı geride bırakarak yedinci yılına girdi. Böylece yayın hayatına 1933 yılında başlayıp, çeşitli nedenlerle ara vererek 20 yıl hizmet verdiği ilk dönem de hesaba katıldığında, 27. yaşına girmiş bulunmaktadır. 2022 yılının ilk sayısında değerli okurlarımıza 12 araştırma makalesi, 2 olgu sunumu ve 1 derleme olmak üzere toplam 15 bilimsel yazıyı sunmaktayız.

Belirlediğimiz hedeflere ulaşmak için yayın içeriklerimizin standartlarından ödün vermememiz gerekiyor. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*'nin Yazım Kuralları net ve ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Siz değerli yazarlarımızın dergi yazım kurallarını dikkatle okumanızı ve içerisinde sunulmuş olan şablonları incelemenizi öneririz. Özellikle dil bilgisi ve anlam bütünlüğü ile birlikte öz ve abstract yapılandırması, anahtar kelimeler, ana metin yapılandırması, kaynakların yazılışı, tablo ve şekillerin hazırlanması ve sayfa tasarımı gibi temel ve teknik konulara riayet etmenizi bekleriz. Bir makale için sisteme 8 dosyanın yüklenmesi (görsel yoksa 7) gereklidir. Bunlar; editöre sunum sayfası, başlık (kapak) sayfası, tam metin, yazar isimleri silinmiş tam metin (suretler başlığı altında), Etik Kurul Onam Formu (orijinal araştırma makaleleri; prospektif, retrospektif, deneysel vb) ve/veya Bilgilendirilmiş Onam Formu (olgu sunumu ve serileri), doldurulmuş ve imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu, görseller (varsa), intihal raporudur. Bu dosyalardan herhangi biri yüklenmemiş veya eksik/hatalı ise ve özellikle intihal raporunda benzerlik indeksinin %20 ve üzerinde ise makale değerlendirme sürecine girmeden yazara iade edilmektedir. Dergimize çalışmalarınızı gönderirken bu noktalara azami özen göstermeniz değerlendirme sürecini hızlandıracak gibi belirlediğimiz hedeflere ulaşmamızı kolaylaştıracaktır.

Bilimsel yayınları, görüş ve önerileriyle dergimize katkı sağlayan yazar ve okuyucularımıza; makaleleri değerlendiren hakemlerimize; ilgili alan editörlerimize ve teknik ekibimize verdikleri destek için teşekkür ederiz.

Bu yılın ilk sayısı ile sizleri tekrar sevgi ve saygıyla selamlayarak katkı ve desteklerinizin artarak devam etmesini temenni eder, yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini dileriz.

Tüm dergimiz editörleri adına,

**Doç. Dr. Sedat Akbaş**



# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## ORJİNAL ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

- 1** **The role of oxidative stress-related biomarkers in ascending aortic dilatation: malondialdehyde and paraoxonase-1 activity**  
*Asendan aort dilatasyonunda oksidatif stres ile ilişkili belirteçlerin rolü: malondialdehit ve paraoksonaz-1 aktivitesi*  
Gonul Acıksarı, Mehmet Kocak, Ebuzer Aydin, Adem Atici, Hasan Ali Barman, Turgut Uygun, Emre Yalcinkaya, Yusuf Yılmaz, Oguz Konal, Mustafa Caliskan
- 9** **The effect of menopause on levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin in women with periodontitis and healthy controls: a cross sectional study**  
*Menopozun sağlıklı ve periodontitisli kadınlarda kortizol, alfa-amilaz, dopamin ve prolaktin seviyeleri üzerine etkisi: kesitsel bir çalışma*  
Mithat Terzi, Yasin Cicek, Alparslan Dilsiz
- 16** **How does fibromyalgia affect sleep quality and quality of life in patients with metabolic syndrome?**  
*Fibromiyalji metabolik sendromlu hastalarda uyku ve yaşam kalitesini nasıl etkiler?*  
Esma Demirhan, Sevgi Atar, Nur Ferhatlar, Omer Kuru
- 22** **Investigation of the factor structure of the Turkish version of the State-Trait Anxiety Inventory**  
*Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun faktör yapısının değerlendirilmesi*  
Leman Tomak, Mustafa Erhan Sari, Sule Cavus, Hatice Zehra Bodur
- 32** **Evaluation of risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy**  
*Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati risk faktörlerinin değerlendirilmesi*  
Nuran Ustun
- 39** **Different types of dyslipidemia in type 2 diabetes and the associated factors**  
*Tip 2 diyabette farklı dislipidemi türleri ve ilişkili faktörler*  
Mirac Vural Keskinler, Aytekin Oguz
- 45** **Does the use of betahistine dihydrochloride affect positional nystagmus?**  
*Betahistin dihidroklorür kullanımı pozisyonel nistagmusu etkiler mi?*  
Beza Aslan, Hasan Demirhan, Ilknur Yasak, Ozgur Yigit, Yildirim Ahmet Bayazit
- 49** **Covid-19 pandemisinde genel hastane acil servisine başvuran intihar girişimlerinin incelenmesi**  
*Investigation of suicide attempts presented to the general hospital emergency service during the Covid-19 pandemic*  
Rümeysa Yeni Elbay, Fatma Nur Erol
- 55** **Göz damlası prospektüslerinin okunabilirlik düzeyinin değerlendirilmesi**  
*An evaluation of the readability of package inserts of eye drops*  
İbrahim Ethem Ay, Yaşar Duranoğlu
- 60** **Correlation of the variations in prevalence of coronavirus disease 2019 and vitamin D receptor gene polymorphisms in cohorts from 26 countries**  
*Yirmi altı ülkeden kohortlarda koronavirus hastalığı 2019 prevalansındaki varyasyonların vitamin D reseptör gen polimorfizmleriyle korelasyonu*  
Lutfiye Karcioğlu Batur
- 71** **Deneyel overyan iskemi/reperfüzyon modelinde iloprostun uzak organ olarak karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisi**  
*The protective effect of iloprost on liver tissue as a remote organ in an experimental model of ovarian ischemia/reperfusion*  
*Etkilerinin Karşılaştırılması*  
Mehmet Duran, Nezir Yılmaz, Ebru Elibol, Mevlüt Doğukan
- 77** **Kavite dezenfektanları ile antibakteriyel içerikli adeziv ajanların kombine kullanımının antibakteriyel etkisi**  
*Antibacterial effects of the combined use of cavity disinfectants and adhesive resin agents with antibacterial content*  
Şeyhmus Bakır, Samican Ünal, Elif Pınar Bakır

## VAKA SUNUMU / CASE REPORT

- 85** **Cases of cerebrovascular disease caused by drug addiction**  
*Madde kullanımı nedeniyle serebrovasküler hastalık vakaları*  
Hasan Huseyin Karadeli, Ruken Simsekoglu
- 89** **The emergency management of three pediatric cases of button battery ingestion with complications**  
*Komplikasyonlu üç düğme pil yutma vakasının çocuk acil serviste yönetimi*  
Ozlem Colak, Oksan Derinoz Guleryuz, Songul Tomar Guneyso

## DERLEME / REVIEW

- 95** **Çiğneme fonksiyonu: anatomi, fizyoloji ve nörolojik kontrol**  
*Chewing function: anatomy, physiology, and neurological control*  
Selen Serel Arslan

## BAŞEDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr. Sedat Akbaş

## EDİTÖRLER / EDITORS

### Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

#### Prof. Dr. Seyit Ankaralı

Anabilim Dalı: Fiziyojji  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: seyitankarali@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-3752-0846

#### Öğr. Gör. Dr. M. Kemal Temel

Anabilim Dalı: Tıp Tarihi ve Etik  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mkemaltemel@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-2533-8641

#### Prof. Dr. Handan Ankaralı

Anabilim Dalı: Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: handanankarali@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-3613-0523

#### Doç. Dr. Erkan Kılınc

Anabilim Dalı: Fiziyojji  
Kurumu: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: erkankilinc27@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9261-2634

### Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

#### Prof. Dr. Fahri Ovalı

Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: fovali@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-9717-313X

#### Prof. Dr. Mahmut Gümüş

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mgumus@superonline.com  
ORCID: 0000-0003-3550-9993

#### Prof. Dr. Mehmet Ak

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: drmehmetak@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-1771-5654

#### Prof. Dr. Mehmet Koç

Anabilim Dalı: Radyasyon Onkolojisi  
Kurumu: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: m\_koc42@yahoo.com  
ORCID: 0000-0003-1504-2900

#### Prof. Dr. Mustafa Kanat

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mustafa.kanat@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-7361-8181

#### Doç. Dr. Aynur Görmez

Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: aynurdemirel@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-8537-9413

#### Prof. Dr. Cumali Karatoprak

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları  
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: ckaratoprak@hotmail.com  
ORCID: 0000-0001-7902-9284

#### Doç. Dr. İlker İnanç Balkan

Anabilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
E-mail: ilker.balkan@istanbul.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-8977-5931

#### Prof. Dr. Mustafa Duran

Anabilim Dalı: Kardiyoloji  
Kurumu: S.B.Ü. Ankara S.U.A.M  
E-mail: mduran2@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-7584-3534

#### Doç. Dr. Kurtuluş Açıksarı

Anabilim Dalı: Acil Tıp  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: drkurtulus@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-0749-4651

### Diş Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

#### Dr. Öğr. Üyesi Enes Özkan

Anabilim Dalı: Ağız Diş ve Çene Cerrahisi  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi  
E-mail: drenesozkan@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-8182-9042

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

**Prof. Dr. Nusret Akpolat**

Anabilim Dalı: Patoloji  
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: nusret.akpolat@inonu.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-9138-2117

**Doç. Dr. Ahmet Salduz**

Anabilim Dalı: Ortopedi Ve Travmatoloji  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: ahmetsalduz@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9448-6416

**Doç. Dr. Ahmet Selim Özkan**

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: asozkan61@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-4543-8853

**Prof. Dr. Ebuzer Aydın**

Anabilim Dalı: Kalp ve Damar Cerrahisi  
Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: ebuzermd@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9822-0022

**Doç. Dr. H. Volkan Kara**

Anabilim Dalı: Göğüs Cerrahisi  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
E-mail: volkan\_kara@yahoo.com  
ORCID: 0000-0001-7702-9731

**Doç. Dr. Sedat Akbaş**

Anabilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kurumu: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: drsedatakbas@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-3055-9334

**Doç. Dr. Serpil Yazgan**

Anabilim Dalı: Göz Hastalıkları  
Kurumu: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: serpily80@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-6401-6376

**Uzm. Dr. Muhammed Fatih Şimşekoğlu**

Anabilim Dalı: Üroloji  
Kurumu: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi  
E-mail: m.fatihsimsekoglu@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7577-7955

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

**Öğr. Gör. Dr. M. Kemal Temel**

Anabilim Dalı: Tıp Tarihi ve Etik  
Kurumu: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
E-mail: mkemaltemel@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-2533-8641

**Öğr. Gör. Önder Yaşar**

Anabilim Dalı: Eski Türk Edebiyatı  
Kurumu: Millî Savunma Üniversitesi Deniz Astsubay Meslek  
Yüksekokulu  
E-mail: ndrysr2@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0211-2113

YAYIN KURULU / ADVISORY BOARD

**Prof. Dr. İbrahim Yıldırım**

Plastik Cerrahi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

**Prof. Dr. Mehmet Koç**

Konya İl Sağlık Müdürü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin  
Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

**Prof. Dr. Mehmet Okka**

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp  
Fakültesi, Konya

**Prof. Dr. Nusret Akpolat**

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

**Prof. Dr. Şükrü Öksüz**

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Düzce

**Doç. Dr. Ahmet Elbay**

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Doç. Dr. Aynur Görmez**

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Doç. Dr. Davut Akduman**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Ankara

**Doç. Dr. Hasan Demirhan**

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite  
Hastanesi, İstanbul

**Doç. Dr. İlker İnanç Balkan**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi,  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

**Öğr. Gör. Dr. Muhittin Çalım**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf  
Üniversitesi, İstanbul

**Prof. Dr. Mustafa Duran**

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

**Doç. Dr. Mustafa Doğan**

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

**Uzm. Dr. Zeynep İrem Yüksel Salduz**

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

**Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,**

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

**Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,**

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

**Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,**

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**Burçak Kayhan, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

**Bülent Özeltay, Uzm. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,**

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

**Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,**

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

**Ebuzer Aydın, Prof. Dr.,**

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**E. Elif Vatanoglu-Lutz, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

**Erol Ayaz, Prof. Dr.**

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

**Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,**

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Ethem Güneren, Prof. Dr.,**

Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

**Fahri Ovalı, Prof. Dr.,**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Hasan Hüseyin Kozak, Doç. Dr.,**

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**İlhan Geçit, Prof. Dr.,**

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

**İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,**

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**İnci Kara, Prof. Dr.,**

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

**Kudret Doğru, Prof. Dr.,**

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Kurtuluş Açıksarı, Doç. Dr.,**

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,**

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

**M. Sait Keleş, Prof. Dr.,**

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

**Mehmet Ak, Prof. Dr.,**

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**Mehmet Akif Somdaş, Prof. Dr.,**

Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Mehmet Küçüköner, Prof. Dr.,**

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

**Mehmet Tuğrul İnanç, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji AB, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,**

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

**Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

**Metin Kaplan, Prof. Dr.,**

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

**Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

**Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,**

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

**Muhammet Ali Kayıkçı, Prof. Dr.,**

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Murad Atmaca, Prof. Dr.,**

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

**Mustafa Samastı, Prof. Dr.,**

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul (EMEKLİ)

**M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,**

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun



## DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

**Münire Gündoğan, Prof. Dr.,**

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi,  
Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

**Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

**Nida Taşçılar, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Nil Sarı, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

**Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,**

Tıp Tarihi ve Etik AD (emekli), İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul  
Üniversitesi, İstanbul

**Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi, İstanbul

**Ömer Faruk Akça, Prof. Dr.,**

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi,  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

**Osman Günay, Prof. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Osman Hayran, Prof. Dr.,**

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Perihan Torun, Doç. Dr.,**

S.B.Ü. Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, İstanbul

**Polat Durukan, Prof. Dr.,**

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**Rahmi Özdemir, Doç. Dr.,**

Çocuk Kardiyolojisi AB, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

**Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,**

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New  
York, ABD

**Recep Öztürk, Prof. Dr.,**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp  
Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

**Sani Namık Murat, Doç. Dr.,**

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

**Serdar Çolakoğlu, Prof. Dr.,**

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,**

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Ankara

**Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,**

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

**Sinan Canan, Prof. Dr.,**

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi,  
İstanbul

**Şengül Cangür, Doç. Dr.,**

Biyoistatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,**

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad,  
Suudi Arabistan

**Temel Tombul, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi,  
İstanbul

**Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,**

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi,  
Şanlıurfa

**Vahdet Görmez, Doç. Dr.,**

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul  
Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

**Vural Kavuncu, Prof. Dr.,**

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

**Yalçın Büyük, Doç. Dr.,**

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

**Yasser El Sayed, Prof. Dr.,**

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum  
AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

**Yıldız Değirmenci, Prof. Dr.,**

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

**Zafer Özmen, Doç. Dr.,**

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Tokat

# The role of oxidative stress-related biomarkers in ascending aortic dilatation: malondialdehyde and paraoxonase-1 activity

Asendan aort dilatasyonunda oksidatif stres ile ilişkili belirteçlerin rolü: malondialdehit ve paraoksonaz-1 aktivitesi

## Abstract

**Aim:** This study aimed to evaluate the antioxidative and oxidative status of patients with ascending aortic dilatation using malondialdehyde, an oxidative stress marker, and paraoxonase-1 activity, an antioxidant enzyme.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted between August and December 2020. It included 56 consecutive patients (mean age 55.3±8.6 years; range 31 to 67 years; 26 males, 30 females) with ascending aortic dilatation and 33 sex-and age-matched controls (mean age 54.5±10.5 years; range 32 to 67 years; 13 males, 20 females) with normal aortic diameters. All participants were evaluated using transthoracic echocardiography. Malondialdehyde was analyzed using the thiobarbituric acid assay. Paraoxonase-1 activity was measured manually using a spectrophotometer. The relation of ascending aortic dilatation with malondialdehyde levels and paraoxonase-1 activity was identified with correlation analyses.

**Results:** The patient group had significantly higher mean malondialdehyde than the control group (2.5±1.9 µmol/L/mL and 1.7±0.3 µmol/L/mL, respectively; p<0.001). The patient group had significantly lower mean activity of paraoxonase-1 than the control group (18.5±12.9 U/mL vs.30±17.6 U/mL, respectively; p<0.002). Serum malondialdehyde was negatively correlated with ascending aortic diameter (r=0.293, p=0.009). A significant negative correlation was found between the activity of serum paraoxonase-1 and ascending aortic diameter (r=-0.364, p=0.001). Malondialdehyde levels and paraoxonase-1 activity were independent predictors of ascending aortic dilatation.

**Conclusion:** The results are in line with the notion that increased malondialdehyde levels indicate lipid peroxidation, and decreased paraoxonase-1 activity indicates impaired antioxidant defense. Using them may help protect against the pathophysiology of ascending aortic dilatation.

**Keywords:** antioxidant; ascending aortic dilatation; malondialdehyde; oxidative stress; paraoxonase-1

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, oksidatif stres belirteci malondialdehit ve antioksidan enzim paraoksonaz-1 aktivitesi ile asendan aort dilatasyonu olan hastalarda oksidatif ve antioksidatif durum değerlendirildi.

**Yöntem:** Bu kesitsel çalışmaya Ağustos 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında asendan aort dilatasyonu olan toplam 56 ardışık hasta (26 erkek, 30 kadın; ort. yaş: 55.3±8.6 yıl; dağılım, 31-67 yıl) ve aort çapı normal olan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 33 kontrol (13 erkek, 20 kadın; ort. yaş: 54.5±10.5 yıl; dağılım, 32-67 yıl) dahil edildi. Hastaların tümü transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Paraoksonaz-1 aktivitesi spektrofotometre ile manuel olarak ölçüldü. Malondialdehit, tiyobarbitürik asit testi ile ölçüldü. Asendan aort dilatasyonunun malondialdehit ve paraoksonaz-1 aktivitesi ile olan ilişkisini tespit etmek için korelasyon analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Ortalama malondialdehit düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek idi (sırasıyla 1.7±0.3 µmol/L/mL'ye kıyasla 2.5±1.9 µmol/L/mL; p<0.001). Ortalama paraoksonaz-1 aktivitesi, hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük idi (sırasıyla 30±17.6 U/mL'ye kıyasla 18.5±12.9 U/mL; p<0.002). Serum malondialdehit düzeyleri ve asendan aort çapı arasında pozitif, anlamlı bir ilişki saptandı (r=0.293, p=0.009). Serum paraoksonaz-1 aktivitesi ve asendan aort çapı arasında negatif, anlamlı bir ilişki saptandı (r=-0.364, p=0.001). Malondialdehit düzeyleri ve paraoksonaz-1 aktivitesi, asendan aort dilatasyonunun bağımsız ön gördürücüleridir.

**Sonuç:** Çalışma sonuçlarımız, lipid peroksidasyonunu gösteren artmış malondialdehit düzeylerinin ve bozulmuş antioksidan savunmasını gösteren azalmış paraoksonaz-1 aktivitesinin, asendan aort dilatasyonunun patofizyolojisinde rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar sözcükler:** antioksidan; asendan aort dilatasyonu; malondialdehit; oksidatif stres; paraoksonaz-1

Gonul Aciksari<sup>1</sup>, Mehmet Kocak<sup>2</sup>, Ebuzer Aydın<sup>3</sup>, Adem Atici<sup>4</sup>, Hasan Ali Barman<sup>5</sup>, Turgut Uygun<sup>6</sup>, Emre Yalcinkaya<sup>7</sup>, Yusuf Yılmaz<sup>1</sup>, Oguz Konal<sup>1</sup>, Mustafa Caliskan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Istanbul Medeniyet University

<sup>2</sup> Department of Emergency Medicine, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital

<sup>3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University

<sup>4</sup> Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University

<sup>5</sup> Department of Cardiology, Cardiology Institute, Istanbul University-Cerrahpaşa

<sup>6</sup> Department of Cardiology, Konya City Hospital

<sup>7</sup> Department of Biochemistry, Kaçkar State Hospital

Received/Geliş : 10.09.2021

Accepted/Kabul: 01.11.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.993752

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mehmet Koçak

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Istanbul, Turkey  
E-mail: dr.mehmetkocak@gmail.com

## ORCID

Gonul Aciksari: 0000-0002-8380-3065  
Mehmet Kocak: 0000-0003-0782-390X  
Ebuzer Aydın: 0000-0002-9822-0022  
Adem Atici: 0000-0001-6580-7954  
Hasan Ali Barman: 0000-0001-7450-5202  
Turgut Uygun: 0000-0002-2033-5700  
Emre Yalcinkaya: 0000-0003-2205-4977  
Yusuf Yılmaz: 0000-0002-6676-2740  
Oguz Konal: 0000-0002-8498-4179  
Mustafa Caliskan: 0000-0001-7417-4001

## INTRODUCTION

Ascending aortic dilatation (AAD) is a common clinical disease. Aortic aneurysms are caused by a 1.5-fold increase in the normal diameter of the ascending aorta. As it is a clinically silent entity, one of the main reasons for mortality in adults is an ascending aortic aneurysm (AscAA) (1). Familial predisposition, hemodynamic force, aortic transmural inflammation, destructive remodeling, and oxidative stress in the extracellular matrix have contributed to the pathophysiology of AAD (2–4).

In general, histopathological analyses of AscAAs reveal medial degeneration which is caused by the loss of smooth muscles and disrupted elastic lamina (4,5). Matrix metalloproteinases (MMPs) contribute to cystic medial degeneration and aortic wall remodeling. Scavengers of reactive oxygen species (ROS) reacting with ROS and other free radicals reduced MMP-9 expression in macrophage foam cells in aortic plaque (6). This reduced antioxidant activity and increased oxidative stress may affect the development of AscAAs.

Free oxygen radicals are neutralized by antioxidant systems to restore the optimal balance in living organisms. An impaired balance between the antioxidant and oxidant systems leads to oxidative stress, which causes tissue damage through protein oxidation and lipid peroxidation (7). The most destructive effect of lipid peroxidation caused by oxidative stress occurs in cell membranes. Malondialdehyde (MDA), which is a highly reactive compound, is one of the main secondary results of lipid peroxidation, and it is a reliable indicator of oxidative stress (8).

The paraoxonase (PON) family contains three antioxidant isoenzymes: PON-1, PON-2, and PON-3. It has proven anti-inflammatory and antioxidant properties. The PON multigene family is clustered on the human chromosome 7 long arm (q21–q22) (9). PON-1, an endogenous antioxidant enzyme, is initially synthesized and secreted in the liver. It has been proposed that PON-1 contributes to the antioxidant system mainly by downregulating lipoprotein-oxidized phospholipids (10).

Studies have shown that MDA is membrane-permeable, leading to intracellular impairment and deformation. Therefore, it may be a valuable oxidative stress marker (8). Current studies have also demonstrated

that the concentration of PON-1 is reduced in cardiovascular diseases, hypercholesterolemia, and diabetes, all of which are related to increased oxidative stress (11,12). In this study, it is hypothesized that increased systemic and vascular oxidative stress might contribute to pathogenesis of ADD. Therefore, we aimed to evaluate the antioxidative and oxidative status of AAD patients using MDA and PON-1 activity.

## MATERIALS AND METHODS

This case-control, cross-sectional study was done at Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital at Istanbul Medeniyet University, Department of Cardiology, between August and December 2020. It included 56 consecutive patients with AAD (26 males and 30 females with a mean age of  $55.3 \pm 8.6$  years and a range of 31 to 67 years) and 33 sex- and age-matched controls with normal aortic diameters (20 females and 13 males with a mean age of  $54.5 \pm 10.5$  years and a range of 32 to 67 years). Those with an age  $\geq 18$  years and a diagnosis of ADD based on transthoracic echocardiographic examination were included in the study. The following individuals were excluded: those who had congenital heart disease, congestive heart failure, documented coronary artery disease, having a prosthetic valve or a bicuspid aortic valve, Marfan syndrome, myocarditis, moderate-to-severe valve disease, renal dysfunction, pericarditis (creatinine  $> 1.5$  mg/dL), cardiomyopathies, acute and chronic inflammatory diseases, active and chronic infections, acute and chronic liver disease, hemolytic disorders, previous stroke, connective tissue diseases, malignancies, and the use of antioxidant supplements or antioxidant vitamins. In this study, each participant submitted written informed consent. The Ethics Committee (2021/0016) of Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital, Istanbul Medeniyet University, approved the study protocol. This study followed the Declaration of Helsinki principles.

All participants underwent a detailed physical examination and electrocardiography, and they were questioned about their medical history and the drugs they used. The following formula was used to calculate the Body Mass Index ( $\text{kg/m}^2$ ) = [Weight in kg]/[Height in m]. In this study, those who had a diastolic blood pressure of  $\geq 90$  mmHg and systolic blood pressure

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics of the study population

	AAD (+)		AAD (-)		<i>p</i>	
	(n=56)		(n=33)			
Age, years	55.3	± 8.6	54.5	± 10.5	0.924	<sup>m</sup>
Sex	Female	30 (53.6)	20	(60.6)	0.518	<sup>x<sup>2</sup></sup>
	Male	26 (46.4)	13	(39.4)		
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.5	± 2.9	26.9	± 2.8	0.504	<sup>t</sup>
<b>Risk factors</b>						
Smoking, n (%)	11	(20)	8	(24)	0.609	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Hypertension, n (%)	20	(35)	12	(36)	0.197	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Diabetes mellitus, n (%)	19	(34)	6	(18)	0.110	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Hyperlipidemia, n (%)	17	(31)	14	(42)	0.248	<sup>x<sup>2</sup></sup>
<b>Medical treatment</b>						
ACEI/ARB, n (%)	17	(30)	8	(24)	0.617	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Beta-blocker, n (%)	27	(48)	9	(27)	0.070	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Aspirin, n (%)	11	(20)	5	(15)	0.612	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Statin, n (%)	12	(21)	6	(18)	0.733	<sup>x<sup>2</sup></sup>
CCB, n (%)	16	(29)	2	(6)	0.011	<sup>x<sup>2</sup></sup>
Insulin, n (%)	3	(5)	3	(9)	0.502	<sup>x<sup>2</sup></sup>
OAD, n (%)	8	(14)	4	(12)	0.765	<sup>x<sup>2</sup></sup>

<sup>t</sup>Independent samples *t*-test / <sup>m</sup>Mann-Whitney U test / <sup>x<sup>2</sup></sup>Chi-square test. AAD: ascending aortic dilatation; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; BMI: body mass index; CCB: calcium channel blocker, OAD: oral antidiabetic drug.

of  $\geq 140$  mmHg on three consecutive measurements or those who took antihypertensive drugs were diagnosed with hypertension. We defined diabetes mellitus as using antidiabetic drugs, going on a diabetic diet, or having a fasting blood glucose level of  $\geq 126$  mg/dL. Those who smoked during diagnosis were considered smokers, irrespective of frequency and quantity. Hyperlipidemia means a triglyceride level of  $\geq 150$  mg/dL or a total cholesterol level of  $\geq 200$  mg/dL.

In this study, all participants were administered an M-mode, two-dimensional, comprehensive Doppler echocardiographic examination by the same skilled echocardiographer, who was blinded to the study protocol. Echocardiographic examinations were conducted using a commercially available device with a 2.5 MHz–3.5 MHz transducer (Philips iE33 xMATRIX echocardiography system; Philips Healthcare Inc., MA, USA). The M-mode was used to calculate the left ventricular ejection fraction (LVEF) from the parasternal long axis. Devereux's equation was used to calculate left ventricular mass (LVM):  $LVM (g) = 0.8\{1.04[(LVEDD + IVSd + PWD]^3 - LVEDD^3)\} + 0.6$ , where LVEDD is the left ventricular end-diastolic diameter, IVSd is the interventricular septum dimension, and PWD is the posterior wall dimension. The LVM index

was defined as the LVM divided by BSA (LVM/BSA, g/m<sup>2</sup>) or by height<sup>2</sup> (13). The severity and presence of aortic regurgitation were identified with color and pulsed Doppler examinations. The guidelines of the American Society of Echocardiography (ASE) were followed to measure the proximal ascending aortic diameter with M-mode echocardiography in the parasternal long-axis view. This shows that the aortic diameter is maximized through the forefront method in a vertical plane to the aorta's long axis (14). In this study, AAD means an ascending aortic diameter of  $\geq 40$  mm.

Blood samples from all participants were collected after they fasted for 12 or more hours and kept at -80 °C for analysis. Synthetic paraoxon was used as a substrate to assay plasma PON-1 activity. The primary ratio of substrate hydrolysis to p-nitrophenol was used to identify the activity of PON-1. Its absorbance was controlled at 412 nm in the assay mixture, which contained 2.0 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 mL of plasma, and 1.0 mM paraoxon in 100 mM Tris-HCl buffer (pH 8.0). One PON-1 activity unit means 1 nmol of 4-nitrophenol, which was made under the study conditions mentioned above (15). The levels of lipid peroxidation in the serum samples were measured based on the thiobarbituric acid reaction using the method of Buege and Aust. We used this



**Table 2.** Laboratory and echocardiographic findings of the study population

	AAD (+)				AAD (-)				<i>p</i>	
	Mean±SD		Median		Mean±SD		Median			
Glucose, mg/dL	101.0	± 17.8	96		98.1	± 13.9	94		0.712	<sup>m</sup>
Creatinine, mg/dL	0.8	± 0.2	0.8		0.8	± 0.1	0.7		0.486	<sup>m</sup>
Total cholesterol, mg/dL	205.8	± 35.	208		213.0	± 40.1	203		0.779	<sup>m</sup>
LDL cholesterol, mg/dL	128.1	± 29	132		134.7	± 37	126		0.382	<sup>t</sup>
HDL cholesterol, mg/dL	49.9	± 15.8	46		49	± 11.9	49		0.957	<sup>m</sup>
Triglyceride, mg/dL	129.3	± 68.7	117		135	± 52.1	124		0.347	<sup>m</sup>
TSH, uIU/mL	1.6	± 1	1.4		1.7	± 0.9	1.4		0.579	<sup>m</sup>
White cell count x 10 <sup>9</sup>	6.9	± 1.9	7		6.9	± 1.7	7		0.840	<sup>m</sup>
Hemoglobin, g/dL	13.2	± 1.4	13		13.4	± 1.2	13		0.408	<sup>m</sup>
<b>Echocardiographic features</b>										
LV mass, g	176	± 30.9	176		164.3	± 27.9	159.5		0.090	<sup>t</sup>
LV mass index, g/m <sup>2</sup>	95.6	± 17.3	95.5		89.7	± 14.9	86.5		0.118	<sup>t</sup>
Ascending aorta diameter, mm	43.4	± 2.7	44		30.1	± 3	29		<b>0.000</b>	<sup>m</sup>
LVEF, %	61.6	± 4.2	60		62.6	± 5.2	60		0.446	<sup>m</sup>
PON-1 activity, U/ml	18.5	± 12.9	13.8		30.0	± 17.6	25.5		<b>0.002</b>	<sup>m</sup>
MDA, μmol/ml	2.5	± 1.9	2		1.7	± 0.3	1.6		<b>0.000</b>	<sup>m</sup>

\*Independent samples *t*-test / <sup>m</sup>Mann-Whitney U test / <sup>x</sup>Chi-square test. AAD: ascending aortic dilatation, HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; LV: left ventricle; LVEF, left ventricular ejection fraction; MDA: malondialdehyde; PON-1: paraoxonase-1; TSH: thyroid-stimulating hormone.

**Table 3.** Univariate and multivariate logistic regression analysis results

	Univariate				<i>p</i>	Multivariate				
	OR	95% CI		OR		95% CI		<i>p</i>		
PON	0.95	0.92	-	0.98	<b>0.002</b>	0.92	0.88	-	0.98	<b>0.009</b>
MDA	5.12	1.99	-	10.02	<b>0.007</b>	7.96	2.23	-	13.27	<b>0.002</b>
Age	1.009	0.963	-	1.058	0.697					
Hypertension	1.771	0.741	-	4.231	0.199					
LV mass	1.023	0.994	-	1.053	0.120					
LVEF	0.952	0.864	-	1.048	0.312					
hs-CRP	1.066	0.974	-	1.167	0.163					

OR: odds ratio; CI: confidence interval; AAD: ascending aortic dilatation; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; LV: left ventricle; LVEF: left ventricular ejection fraction; MDA: malondialdehyde; PON-1: paraoxonase-1.

method because we set out for the spectrophotometric measurement of color, which is produced by the reaction to thiobarbituric acid at 535 nm with MDA (16).

Statistical analysis was done using SPSS software version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). We expressed the descriptive data in frequency and number, median (min-max), or ±SD, if applicable. The Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the normality distribution of the variables. Quantitative independent variables were analyzed with the Mann-Whitney U test and the *t*-test, while the quantitative dependent variables were analyzed with the Wilcoxon test and paired samples *t*-test. The chi-square test was used to examine qualitative independent variables, and

Fisher's exact test was used in place of the chi-square test, which is not appropriate. The correlation between MDA and AAD levels and PON-1 activity was evaluated through Spearman correlation analysis. Multivariate and univariate logistic regression analyses examined the effect sizes. The patients with proximal aortic dilatation with maximum specificity and sensitivity were discriminated, and Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used to calculate the MDA and PON-1 cut-off values. ROC analysis was performed to calculate the positive predictive value (PPV) and the negative predictive value (NPV) of the variables. A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant.

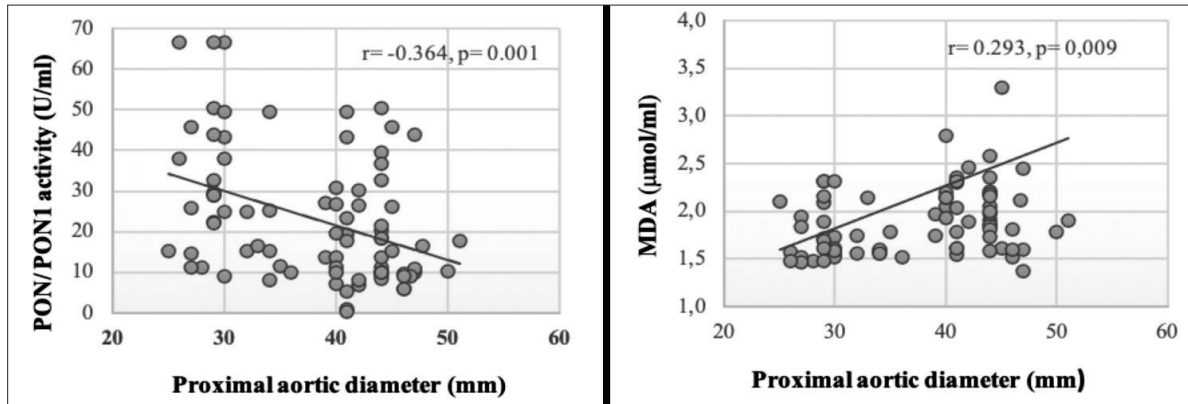


Figure Legends:

Figure 1a-b. Correlation between aortic diameter and serum MDA levels and PON-1 activity. MDA: malondialdehyde; PON-1: paraoxonase-1.

## RESULTS

Table 1 shows the baseline clinical and demographic characteristics of the participants. The patient and control groups did not show significant differences in sex, age, hypertension, dyslipidemia, BMI, diabetes mellitus, or smoking status ( $p > 0.05$  for all). Furthermore, no significant difference between the groups was found in the type of antihypertensive, antidiabetic, or antihyperlipidemic drugs used ( $p > 0.05$  for all).

The echocardiographic and laboratory findings are summarized in Table 2. The AAD group had higher levels of mean serum MDA than the control group ( $2.5 \pm 1.9 \mu\text{mol/mL}$  vs.  $1.7 \pm 0.3 \mu\text{mol/mL}$ , respectively;  $p < 0.001$ ). The AAD group had significantly lower mean serum PON-1 activity than the control group ( $18.5 \pm 12.9 \text{ U/mL}$  vs.  $30 \pm 17.6 \text{ U/mL}$ , respectively;  $p = 0.002$ ). The other standard laboratory parameters, LVM, LVM index, and LVEF, did not significantly differ between the groups ( $p = 0.090$ ,  $p = 0.118$ , and  $p = 0.446$ , respectively).

A negative significant correlation was found between PON-1 activity and AAD ( $r = -0.364$ ,  $p = 0.001$ ) (Figure 1a). However, the MDA levels were positively and significantly correlated with AAD ( $r = 0.293$ ,  $p = 0.009$ ) (Figure 1b). In the ADD group, PON-1 activity was not correlated with MDA levels.

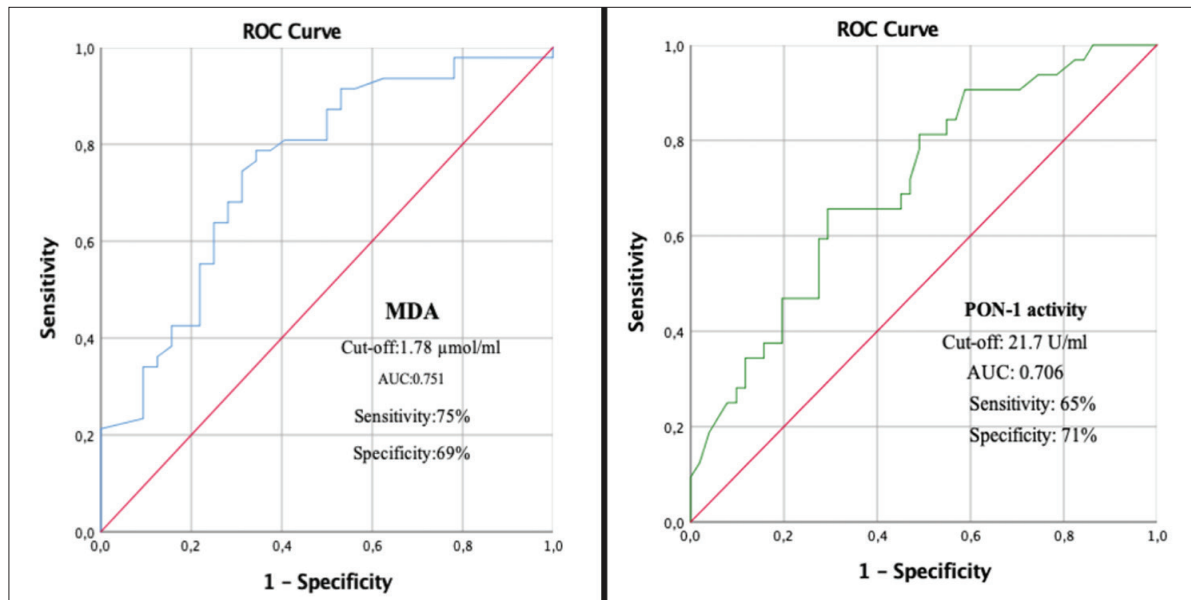
The dependent variable was the ascending aortic diameter in the analysis of the multivariate logistic regression. Accordingly, the MDA levels (95% confidence interval [CI]: 2.23–13.27; odds ratio [OR]: 7.96) and activity of PON-1 (OR: 0.92; 95% CI: 0.88–0.98) predicted ADD independently (Table 3).

The ROC curve for MDA revealed a cut-off value of  $\geq 1.78 \mu\text{mol/mL}$  was correlated with ADD with 75% sensitivity, 69% specificity, 64% PPV, and 58% NPV (AUC: 0.751; 95% CI: 0.641–0.862;  $p < 0.001$ ) (Figure 2 a). In addition, using a cut-off value of  $\leq 21.7 \text{ U/mL}$  for PON-1 activity, the specificity, sensitivity, NPV, and PPV were 71%, 65%, 42%, and 63%, respectively (AUC: 0.706; 95% CI: 0.593–0.818;  $p = 0.002$ ) (Figure 2 b).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

This study examined antioxidative and oxidative conditions in patients with AAD using MDA and PON-1 activity. Our results showed that MDA levels, the final product of lipid peroxidation, were significantly higher, and the activity of PON-1, the antioxidant enzyme, was significantly lower in patients with ADD than in the controls. In addition, we observed a positive, significant correlation between MDA levels and ADD and a negative, significant correlation between PON-1 activity and ADD. More intriguingly, the results showed that lower PON-1 activity and higher MDA levels independently predicted ADD. To the best of our knowledge, this study is the first to evaluate PON-1 activity and serum MDA levels in ADD patients. Supporting our hypothesis, our results suggest that impaired defense against oxidative stress and increased oxidative stress from higher lipid peroxidation may foster the development of ADD.

Previous studies have found that oxidative stress plays a leading role in the development of aortic aneurysms (2–4). The remodeling of the aortic wall is substantially associated with an impaired balance between MMP and its inhibitors (4–6). By activating a nicotinamide



**Figure 2a-b.** Receiver operating characteristic curve for MDA and PON-1 for predicting ADD. AAD: ascending aortic dilatation; AUC: area under the curve; MDA: malondialdehyde; PON-1: paraoxonase-1.

adenine dinucleotide phosphate-dependent pathway, along with inflammatory cells, vascular smooth muscle cells (VSMCs), mechanical stress, growth factors, and lipid mediators, ROS produced from oxidative enzymes are released in the aorta. ROS upregulate MMPs and VSMC apoptosis, and they alter the delicate equilibrium between the degradation and restoration of the aortic wall (2–6). Recent studies have found a direct effect of ROS on the regulation of the extracellular and cellular components of the aortic wall (17). The major source of ECM proteins in the aorta is VSMCs, and the functional and structural integrity of the proximal aorta requires interaction between VSMCs-ECM proteins and stress of the aortic wall (18). VSMCs in vascular pathologies can dramatically change to synthetic fibroblast-like cells that express several ECM proteases and proteins. Therefore, phenotypic modulation of VSMC enhances the metabolic dysregulation of ECM proteins in reaction to arterial stress. Increased ROS has been proposed to regulate the VSMC phenotype directly through the growth factor of connective tissue (19).

Oxidative stress is the result of increased ROS, which are the key molecules involved in the signaling pathways of atherogenesis and vascular inflammation. ROS induce oxidative damage to the main biomolecules, such as lipids, proteins, and deoxyribonucleic acid (8). Although all of the main biomolecule classes

are affected by free radicals, lipids are the most vulnerable biomolecules (20). Higher lipid peroxidation at the cellular level impairs plasma membrane hemostasis, and this causes the death of many types of cells, including VSMCs (21). Lipid peroxidation induces the release of unsaturated aldehydes, such as acrolein and MDA (8, 20). These aldehydes are thought to mediate inflammation and vascular dysfunction (20). Plasma MDA values are a sensitive indicator of oxidative stress from lipid peroxidation (8). The present study found increased MDA to be a reliable indicator of oxidative stress in ADD patients. This finding shows the role of the aforementioned mechanisms in the pathogenesis of ADD.

Antioxidants are naturally occurring substances that fight against oxidative damage. They also help prevent lipid peroxidation, and they protect nucleic acids, proteins, and carbohydrates (20). There is growing evidence that PON-1 reduces ROS in human endothelial cells, VSMCs, and fibroblasts (22). Furthermore, PON-1 plays a role in inflammation and lipid metabolism by reducing oxidized low-density lipoprotein (LDL), which is the major regulator of atherosclerosis pathogenesis (10). Plasma LDL can be oxidized (ox-LDL) by oxidative radicals, and increased plasma ox-LDL is a proven risk factor of atherosclerosis and endothelial dysfunction (23). It has been demonstrated that ox-LDL increases the expression of chemokines, such as

vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), P- and E-selectin, adhesion molecules, endothelial monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) (23). In addition, PON-1 activity has had an inverse association with the formation of atherosclerosis (24).

Although the link between abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis is more evident, atherosclerosis may contribute to aortic dilatation (5). In a study, the aneurysmal aortic wall was significantly increased by ICAM-1, MCP-1, and VCAM-1 levels (25). Furthermore, PON-1 prevents the induction of an inflammatory response in cells of the arterial wall (25). Earlier studies found ADD to be a non-inflammatory lesion. Nevertheless, the latest evidence has shown the effect of inflammatory cells infiltration on ADD pathogenesis (26). In our study, consistent with the literature, the ADD patients had significantly lower PON-1 activity than the control group. This indicates that lower PON-1 activity, along with increased peroxidation and vascular inflammation, may contribute to the development of ADD.

PON-1 activity can vary among individuals, depending on genetic and environmental factors, including diet. Abnormal alterations in the parameters of lipids that induce oxidation may attenuate PON-1 activity (24). Some authors have proposed that PON-1 is inactivated through oxidized lipids and interactions with the sulfhydryl group. Therefore, low PON-1 activity indicates higher oxidative stress (24). Reduced PON-1 activity has also been related to higher MDA levels (27). Consistent with these findings, we also found levels of MDA that were higher to a statistically significant degree, as well as lower activity of PON-1 in ADD patients than in the control group. However, the results of this study did not show a significant correlation between MDA levels and PON-1 activity.

We should note that there are limitations to this study. First, the results should be interpreted with caution because it is a cross-sectional study with a relatively small sample. Second, we analyzed serum PON-1 activity in this study; however, we were not able to perform genotyping because of cost limitations. Third, the ascending aortic diameter was measured by echocardiography, and the results could not be verified by another independent technique, including computed

tomography and cardiac magnetic resonance imaging. However, the present study is the first to analyze the levels of serum MDA and the activity of PON-1 in ADD patients, an area that has been underresearched.

In conclusion, our results support the notion that increased malondialdehyde levels indicating lipid peroxidation and decreased paraoxonase-1 activity indicating impaired antioxidant defense are likely to contribute to the pathophysiology of ascending aortic dilatation. However, further randomized controlled, large-scale, prospective studies should provide valuable insights into the relation between ascending aortic dilatation and paraoxonase-1 activity and malondialdehyde levels.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

### Editing Service

This manuscript is edited and revised for spelling, grammar, clarity, consistency, and correctness by Scribendi Inc. (ESL Academic Editing Service).

### REFERENCES

1. Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM 3rd, Eagle KA. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:465-81.
2. Demir B, Caglar IM, Tureli Oktay H, Ozde C, Aciksari G, Ciftci S, et al. Elevated serum gamma-glutamyltransferase levels in patients with dilated ascending aorta. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(2):106-14.
3. Erdogan M, Polat M, Celik MC, Ozturk S, Batug S, Ozbebek YE, et al. Oxidative stress parameters in patients with ascending aortic dilatation. *Turk J Med Sci.* 2020;50:1323-9.
4. Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Dogan S, Saglam M, Karapinar H, et al. Relationship between circulating plasma matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase-B) concentration and aortic root dilatation. *American Journal of Hypertension.* 2006;19(4):361-5.
5. Cozijnsen L, Braam RL, Waalewijn RA, Schepens MA, Loeys BL, van Oosterhout MF, et al. What is new in dilatation of the ascending aorta? Review of current literature and practical advice for the cardiologist. *Circulation.* 2011;123:924-8.



6. Galis ZS, Asanuma K, Godin D, Meng X. N-acetyl-cysteine decreases the matrix-degrading capacity of macrophage-derived foam cells: new target for antioxidant therapy? *Circulation*. 1998;97:2445-53.
7. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*. 1997;82:291-5.
8. Knight JA, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clin Chem*. 1988;34:2433-8.
9. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7:69-76.
10. Schrader C, Ernst IM, Sinnecker H, Soukup ST, Kulling SE, Rimbach G. Genistein as a potential inducer of the anti-atherogenic enzyme paraoxonase-1: studies in cultured hepatocytes in vitro and in rat liver in vivo. *J Cell Mol Med*. 2012;16(10):2331-41.
11. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*. 1999;19:330-5.
12. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1991;86:193-9.
13. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.
14. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):119-82.
15. Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughrey CM, McNamee PT, Middleton D, et al. Paraoxonase polymorphism is not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 1999;56:289-98.
16. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302-10.
17. Phillippi JA, Klyachko EA, Kenny JP, Eskay MA, Gorman RC, Gleason TG. Basal and oxidative stress-induced expression of metallothionein is decreased in ascending aortic aneurysms of bicuspid aortic valve patients. *Circulation*. 2009;119:2498-506.
18. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev*. 2004;84:767-801.
19. Branchetti E, Poggio P, Sainger R, Shang E, Grau JB, Jackson BM et al. Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm. *Cardiovascular Research*. 2013;100:316-24.
20. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995;41:1819-28.
21. Fruhwirth GO, Moutzi A, Loidl A, Ingolic E, Hermetter A. The oxidized phospholipids POVPC and PGPC inhibit growth and induce apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761:1060-9.
22. Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Krüger M, Strand D, Förstermann U. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. *Circulation*. 2007;115(15):2055-64.
23. Wang HH, Hsieh HL, Wu CY, Yang CM. Oxidized low-density lipoprotein-induced matrix metalloproteinase-9 expression via PKC-delta/p42/p44 MAPK/Elk-1 cascade in brain astrocytes. *Neurotox Res*. 2010;17(1):50-65.
24. Deakin S, Moren X, James RW. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis*. 2005;179:17-25.
25. Fan J, Li X, Zhong L, Tong H, Di J, Liu F, et al. MCP-1, ICAM-1 and VCAM-1 are present in early aneurysmal dilatation in experimental rats. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010;48(3):455-61.
26. He R, Guo DC, Sun W, Papke CL, Duraisamy S, Estrera AL et al. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:922-9.
27. Besler C, Lüscher TF, Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol Med*. 2012;4(4):251-68.

# The effect of menopause on levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin in women with periodontitis and healthy controls: a cross sectional study\*

Menopozun sağlıklı ve periodontitisli kadınlarda kortizol, alfa-amilaz, dopamin ve prolaktin seviyeleri üzerine etkisi: kesitsel bir çalışma

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the effects of menopause on serum levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin in women with periodontitis and healthy controls.

**Methods:** The study included a total of 80 women. Patients were diagnosed according to the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions criteria. The clinical examination included plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), and clinical attachment loss (AL) measurements. The systemic levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin were measured biochemically. Data were analyzed statistically.

**Results:** The mean participant age was 44.32±3.23 (range: 33-55) years. The mean PI was 0.98±0.10, GI 0.94±0.31, PD 2.59±0.23 mm, and AL 2.65±0.16 mm. While prolactin levels were statistically significantly lower in menopausal women ( $p<0.05$ ), the changes in cortisol, alpha-amylase, and dopamine levels were not significant ( $p>0.05$ ). Levels of cortisol, dopamine and prolactin were found to be significantly high in women with periodontitis ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It was found that menopause had no effect on the clinical periodontal parameters and levels of cortisol, alpha-amylase, and dopamine in women with periodontitis and healthy controls. However, menopause was associated with decreased prolactin levels, independent of the presence of periodontal disease.

**Keywords:** menopause; periodontitis; stress hormones

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada menopozun sağlıklı ve periodontitisli kadınlarda serum kortizol, alfa-amilaz, dopamin ve prolaktin seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya toplam 80 kadın dahil edildi. Hastalar, Periodontal ve Peri-Implant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılmasına Dair 2017 Dünya Çalıştayı kriterlerine göre teşhis edildi. Klinik muayenede plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondalama cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) ölçümleri yapıldı. Sistemik kortizol, alfa-amilaz, dopamin ve prolaktin seviyeleri biyokimyasal olarak ölçüldü. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Ortalama katılımcı yaşı 44,32±3,23 (aralık: 33-55) yıl idi. Ortalama PI 0,98±0,10; GI 0,94±0,31; SCD 2,59±0,23 mm, KAK 2,65±0,16 mm idi. Menopozlu kadınlarda prolaktin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşüktü ( $p<0,05$ ), kortizol, alfa-amilaz ve dopamin seviyelerindeki değişimler anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Periodontitisli kadınlarda kortizol, dopamin ve prolaktin seviyeleri anlamlı biçimde yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Menopozun sağlıklı ve periodontitisli kadınlarda klinik periodontal parametreler ve kortizol, alfa-amilaz ve dopamin seviyeleri üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Ancak menopoz periodontal hastalık varlığından bağımsız olarak azalmış prolaktin seviyeleri ile ilişkili idi.

**Anahtar sözcükler:** menopoz; periodontitis; psikolojik stres

Mithat Terzi<sup>1</sup>, Yasin Cicek<sup>2</sup>,  
Alparslan Dilsiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of  
Periodontology, Hisar  
Intercontinental Hospital

<sup>2</sup> Department of  
Periodontology, Faculty  
of Dentistry, Adıyaman  
University

<sup>3</sup> Department of  
Periodontology, Faculty of  
Dentistry, Atatürk University

Received/Geliş : 25.10.2020

Accepted/Kabul: 26.10.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.816037

Corresponding author/Yazışma yazarı  
Mithat Terzi

Saray Mah., Site Yolu Cad. n. 7, Hisar  
Intercontinental Hospital, İstanbul, Turkey  
E-mail: drmithatterzi@gmail.com

ORCID

Mithat Terzi: 0000-0003-2222-2715

Yasin Cicek: 0000-0002-8207-8148

Alparslan Dilsiz: 0000-0001-8462-1725

\* This study was presented as a poster presentation at the 44<sup>th</sup> Scientific Congress of the Turkish Society of Periodontology.

## INTRODUCTION

Periodontitis is a common, multifactorial inflammatory disease that causes the destruction of soft and hard tissues supporting the teeth (1). It is the 6<sup>th</sup> complication of diabetes and is associated with low quality of life and social inequality (2). The risk factors include genetics, impaired host immune response, systemic diseases, smoking, and poor oral hygiene (3). Although microbial dental plaque plays a fundamental role in the pathogenesis, systemic and environmental risk factors are associated with the onset and progression of the disease (4, 5).

Stress, an environmental factor, plays an important role in the etiology and progression of periodontal diseases by stimulating the hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) and sympathetic adrenomedullary systems (6). As a result, corticotropin-releasing factor (CRF) is released by the hypothalamus, which stimulates the release of adrenocorticotropic hormone (ACTH) from the anterior pituitary lobe. ACTH also causes cortisol release from the adrenal cortex. Thus, an alarm reaction is produced to cope with stress, with the secretion of a number of biochemical substances such as cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin (7).

Cortisol is a steroid glucocorticoid that protects the organism by being released from the adrenal cortex in response to changes in the body's physiological balance. As the cortisol level increases, the CRF and ACTH release is inhibited as negative feedback. In the presence of psychological stress, the HPA system is activated, resulting in significant increases in the salivary cortisol levels (8). Since these levels are closely related to serum cortisol levels, they reliably reflect the HPA system activity. Cortisol, one of the stress-related biomarkers of the HPA system, has been shown to be positively associated with the prevalence and severity of periodontitis (9).

Alpha-amylase is an enzyme found in the pancreas and saliva and is secreted from the salivary glands in response to sympathetic stimuli. Its measurement is considered a method to evaluate the sympathetic–adrenal medullary system (SAMS) activation. Chatterton et al. (10) reported a strong correlation between the serum levels of catecholamines and the salivary concentrations of alpha-amylase. Salivary amylase can be sampled non-invasively and is considered a stress biomarker (11).

Dopamine, epinephrine, and norepinephrine, synthesized from the amino acid tyrosine, are known as catecholamines. Epinephrine is synthesized and stored in the adrenal medulla, while norepinephrine is synthesized in the sympathetic nervous system. Catecholamines function in the body as hormones and neurotransmitters. They play an important role in the body's adaptation to acute and chronic stress (12).

Prolactin is secreted by the acidophilus cells of the anterior pituitary lobe and plays a role in the regulation of the immune system with regard to cellular and humoral immunity (13). Prolactin secretion exhibits a daily rhythm; it stays at a minimum in the afternoon and increases markedly soon after falling asleep. Prolactin levels are higher in young women with high estrogen concentrations, especially during pregnancy (14).

Stress is thought to play an important role in the etiology, progression, and treatment response in periodontal diseases. It has been shown that periodontal destruction is more common in people who have a heavy workload, troubled marriages, occupational problems, and psychological depression (15). It is stated that periodontitis is associated with a number of psychological disorders and factors. The relationship between stress and periodontal diseases is thought to result from the disruption of the balance between oral bacteria and the host's immune response, with an increase in the release of cytokines (such as interleukin-1 beta, interleukin-6, and interleukin-10) and decrease in the interferon-gamma production. Interestingly, stress and other risk factors for periodontal diseases have been reported to induce hypersensitivity of the HPA system (16).

Although the biological mechanisms that affect the progression of periodontitis have not been fully understood, stress has been reported to suppress the cellular immune response in three different ways (16): (i) HPA system activation, (ii) release of neuropeptides, and (iii) SAMS activation causing adrenaline and noradrenaline release. When stress is perceived by the brain, CRF is released from the hypothalamus. This hormone stimulates the anterior pituitary lobe and causes the release of ACTH. With ACTH's stressor effect, the CRF release increases by a factor of approximately 20. ACTH stimulates the cortex of the adrenal

Table 1. Patient clinical characteristics

Periodontitis classification	n	%	Mean age	
Stage	I	18	45.00	44.52
	II	11	27.50	47.66
	III	7	17.50	48.27
	IV	4	10.00	52.35
Grade	A	27	33.75	46.26
	B	9	22.50	49.52
	C	4	10.00	53.36

gland and causes the release of cortisol. In addition, stress activates SAMS and causes adrenaline release from the medulla (17).

Menopause is one of the periods in life in which women experience physiological and psychological changes that can cause emotional stress (18). It is known that menopausal changes occur as a result of the decreased secretion of estrogen hormone (19). However, there is a lack of studies evaluating how menopause affects stress-related biochemical markers in periodontitis. Therefore, in this study we aimed to investigate the effect of menopause on levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin in women with periodontitis and healthy controls. The null hypothesis was that there was a significant difference between the two groups in terms of stress hormones and periodontal parameters.

## MATERIALS AND METHODS

The study included a total of 80 women aged between 32 and 57 years. The women with periodontitis presented to the periodontology department of the Atatürk University Faculty of Dentistry between May 2012 and July 2013. The postmenopausal women were referred to the periodontology department from the menopause clinic at the Atatürk University Faculty of Medicine.

### Sample selection

The study included pre- and post-menopausal women who had no history of systemic disease, substance abuse, cigarette and/or alcohol consumption, antibiotic and/or antidepressant use, corticosteroid treatment (within the last three months), pregnancy and/or breastfeeding, hormone/estrogen replacement

therapy, and periodontal treatment (within the last six months) and who had at least twenty teeth. Both medical and dental histories of the women included were taken.

The women included were divided into 4 groups: pre-menopausal (M-) healthy (P-) women (Group I, n=20), pre-menopausal (M-) women with periodontitis (P+) (Group II, n=20), post-menopausal (M+) healthy (P-) women (Group III, n=20), and post-menopausal (M+) women with periodontitis (P+) (Group IV, n=20).

### Clinical measurements

According to the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions criteria (20), participants were defined as having periodontitis if interdental clinical attachment loss (AL) was detectable at  $\geq 2$  non-adjacent teeth, or a buccal or oral AL  $\geq 3$  mm with a probing depth (PD)  $\geq 3$  mm was detectable in  $\geq 2$  teeth. The degree of periodontitis was assessed based on a staging and grading system (20), where severity and complexity were classified into four stages (Stage I, II, III, IV) while the likelihood of disease progression was assessed with three grades (Grade A, B, C).

In the determination of periodontal health status, plaque index (PI) (21), gingival index (GI) (22), PD, and AL were assessed at six sites for each tooth by a single clinician (MT). For the PD measurement with the periodontal probe, the probe was placed parallel to the vertical axis of the tooth to reach the deepest point of the pocket, and the distance between the base of the pocket and the gingival border was manually recorded to the nearest millimeter mark. Similarly, AL was measured as the distance between the cemento-enamel junction (CEJ) and the bottom of the pocket.

### Radiographic assessments

In all participants, orthopantomographs were taken with the use of a panoramic radiography device (60–80 kVp, 8–10 mA, 12.8 sec exposure time) (Planmeca Proline CC 2002, Helsinki, Finland) by an X-ray technician. In addition, periapical radiographs were taken of the areas where the sockets were deep, in order to confirm the periodontitis diagnosis.



**Table 2.** Measurements of periodontal clinical parameters (mean±standard deviation)

Groups		PI	GI	PD (mm)	AL (mm)
Healthy women	Pre-menopausal	0.52±0.14 <sup>a</sup>	0.64±0.10 <sup>a</sup>	1.85±0.12 <sup>a</sup>	1.87±0.12 <sup>a</sup>
	Post-menopausal	0.44±0.09 <sup>a</sup>	0.52±0.12 <sup>a</sup>	1.95±0.11 <sup>a</sup>	1.69±0.24 <sup>a</sup>
	<i>p</i>	0.864	0.653	0.598	0.653
Women with periodontitis	Pre-menopausal	1.42±0.12 <sup>a</sup>	1.24±0.11 <sup>a</sup>	3.53±0.11 <sup>a</sup>	3.86±0.23 <sup>a</sup>
	Post-menopausal	1.54±0.08 <sup>a</sup>	1.36±0.92 <sup>a</sup>	3.04±0.06 <sup>a</sup>	3.18±0.05 <sup>a</sup>
	<i>p</i>	0.643	0.542	0.765	0.567

Different superscripts show statistically significant differences between the groups in the same column.

AL: attachment loss; GI: gingival index; PD: probing depth; PI: plaque index

**Table 3.** Levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin (mean±standard deviation)

Groups		Cortisol (µg/100ml)	Alpha-amylase (U/L)	Dopamin (µg/L)	Prolactin (ng/mL)
Healthy women	Pre-menopausal	7.24±2.35 <sup>a</sup>	74.10±21.06 <sup>a</sup>	232.19±27.8 <sup>a</sup>	8.74±1.60 <sup>a</sup>
	Post-menopausal	6.72±2.45 <sup>a</sup>	69.84±11.13 <sup>a</sup>	214.64±30.10 <sup>a</sup>	4.20±1.40 <sup>b</sup>
	<i>p</i>	0.733	0.598	0.943	0.001
Women with periodontitis	Pre-menopausal	13.26±0.89 <sup>a</sup>	76.24±14.54 <sup>a</sup>	276.71±34.81 <sup>a</sup>	12.28±2.40 <sup>a</sup>
	Post-menopausal	14.40±1.46 <sup>a</sup>	72.25±12.09 <sup>a</sup>	296.60±36.74 <sup>a</sup>	6.84±1.16 <sup>b</sup>
	<i>p</i>	0.753	0.564	0.673	0.001

Different superscripts show statistically significant differences between the groups in the same column.

### Biochemical analysis

Ten ml venous blood was taken in the morning from patients whose clinical periodontal parameters had been recorded. It was centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes at +4°C. The separated sera were put into sterile Eppendorf tubes and stored at -80 °C until the study was conducted. Before biochemical assessment, the serum samples were first kept at -20°C for one night. On the day of biochemical assessment, the serum samples were kept at room temperature for two hours and then placed in an autoanalyzer. Cortisol levels were analyzed by chemiluminescent immunometric assay using an autoanalyzer (Beckman Coulter DXI 800, USA) with a commercial kit (Beckman Coulter, USA). Alpha-amylase levels were analyzed photometrically by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine EPS method using an autoanalyzer (Beckman Coulter AU 5800, Japan) with a commercial kit (Beckman Coulter, Japan). Dopamine levels were analyzed with the aid of high-performance liquid chromatography using an autoanalyzer (HP-Agilent 1100 Series, Germany) with a commercial kit (Chromsystems, Germany). Prolactin levels were ana-

lyzed by chemiluminescent immunometric assay using an autoanalyzer (Beckman Coulter DXI 800, USA) with a commercial kit (Beckman Coulter, USA).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 20.0) software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality of the data was checked by the Kolmogorov–Smirnov test. Data were also analyzed using the Mann–Whitney U test and Spearman correlation analysis.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

The sample size was estimated to be 60 using the G\*Power 3.1 software with an effect size of 0.50, power of 80%, and significance level of 5%. However, adjusting for a dropout rate of 33%, the required sample size was 80 individuals (23).

### Study ethics

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Atatürk University Faculty of Dentistry (004/2012). Signed informed consent was obtained from all participants.

## RESULTS

The mean participant age for Group I, II, III, and IV was  $35.50 \pm 2.06$ ,  $38.25 \pm 4.52$ ,  $51.45 \pm 3.25$ , and  $52.10 \pm 3.11$  years, respectively (Table 1). The mean PI, GI, PD, and AL values for each group are shown in Table 2. In both healthy women and those with periodontitis, there was no statistically significant difference between pre-menopausal and post-menopausal participants in terms of mean PI, GI, PD and AL values ( $p > 0.05$ ).

The mean cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin levels for each group are shown in Table 3. In both healthy women and those with periodontitis, there was no significant difference between pre-menopausal and post-menopausal participants in terms of serum levels of cortisol, alpha-amylase, and dopamine ( $p > 0.05$ ). In both healthy women and those with periodontitis, the serum level of prolactin was significantly lower in post-menopausal participants than in pre-menopausal participants ( $p < 0.05$ ).

In women with periodontitis, a positive correlation was found between the pre- and post-menopausal values of periodontal parameters (PI, GI, PD, and AL) and stress-related biochemical markers (cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin are biochemical substances released as a result of stress (19). Stress is one of the most important factors in the etiology and progression of periodontal diseases (24). Moreover, menopause is one of the main causes of emotional stress in women (21). Therefore, in the present study we aimed to investigate the effect of menopause on levels of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin in pre- and post-menopausal women with and without periodontitis.

According to our findings, the serum level of prolactin was significantly lower in post-menopausal women than in pre-menopausal women, independent of the presence of periodontal disease. However, there was no significant difference between the groups in terms of the other parameters. Therefore, the null hypothesis was partially rejected.

Although it has been reported that menopause-re-

lated oral changes, such as burning mouth syndrome and xerostomia, are caused by hormonal changes and physiological aging, the present study found no significant difference between the groups in terms of periodontal clinical parameters. This is consistent with the results of previous studies (25,26) and can be explained by similar oral health behaviors before and after menopause (26).

Although the relationship between cortisol and periodontal diseases has been shown in many studies, there are a limited number of studies investigating the serum levels of cortisol in pre- and post-menopausal women (27–29). We found no significant difference between the groups of pre- and post-menopausal women with and without periodontitis, again in agreement with previous studies (30,31). However, there are also several contradictory studies reporting that the serum cortisol level increased with menopause and age (32,33). This can be explained by the small age difference between the pre- and post-menopausal groups included.

The present study found no significant difference between pre- and post-menopausal women in terms of mean serum levels of alpha-amylase, which is consistent with previous studies reporting no relationship between serum alpha-amylase and periodontal disease (34,35), indicating that menopause does not affect the relationship between periodontal disease and serum alpha-amylase and the pathogenesis of periodontal disease.

Similarly, no significant difference was found between the pre- and post-menopausal women in terms of mean serum levels of dopamine. To our knowledge, the literature contains no studies examining the relationship of serum dopamine to periodontal health or menopausal status. Thus, the association of serum dopamine release with menopause and periodontal health is yet to be elucidated.

We found that the serum level of prolactin was significantly lower in post-menopausal women than in pre-menopausal women, independent of the presence of periodontal disease. This finding is consistent with previous reports (36,37). However, the effect of menopause on serum prolactin levels is not fully understood, as a result of various age-related mechanisms (38). As in the study of el-Wakeel et al. (39), a positive correlation between serum prolactin levels and clinical periodontal parameters (PI, GI, PD, and AL) was

found in the present study, indicating the effect of inflammatory diseases and, thus, clinical utility as a biomarker for disease activity and prognosis (39).

In conclusion, we observed that menopause had no effect on the periodontal clinical parameters and serum levels of cortisol, alpha-amylase, and dopamine in healthy women and women with periodontitis. However, further studies with larger samples and longer periods of pre- and post-menopausal follow-up are needed, together with analyses of cortisol, alpha-amylase, dopamine, and prolactin in gingival crevicular fluid and saliva.

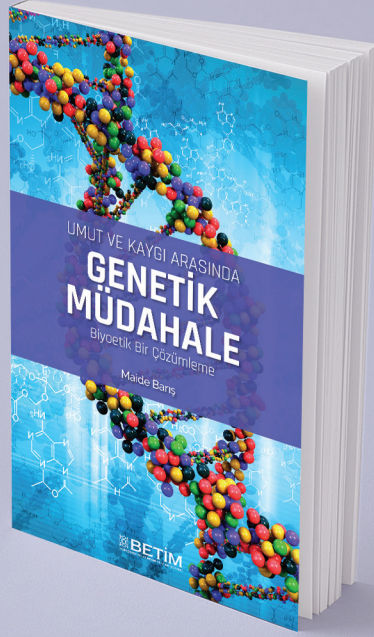
### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

- Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008;79(suppl. 8):1560–8.
- Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both?. *Periodontology 2000.* 2017;75(1):45–51.
- Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2013;62(1):59–94.
- Borba TT, Molz P, Schlickmann DS, Santos C, Oliveira CF, Prá D, et al. Periodontitis: genomic instability implications and associated risk factors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019;840:20–3.
- Kurushima Y, Bowyer R, Ide M, Hughes FJ, Steves CJ. Genetic and environmental contributions to the association between mood disorder and periodontal disease: a cross-sectional study among female twins in the UK. *J Clinical Periodontol.* 2019;46(1):40–50.
- Decker A, Askar H, Tattan M, Taichman R, Wang HL. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2020;24(1):1–12.
- Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, Fleseriu M. Diagnostic utility of gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary.* 2019;22(5):445–55.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(4):313–33.
- Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(1):18–22.
- Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol.* 1996;16(4):433–48.
- Fonseca E, Basurto L, Velázquez S, Zárate A. Hormone replacement therapy increases ACTH/dehydroepiandrosterone sulfate in menopause. *Maturitas.* 2001;39(1):57–62.
- Kvetnanský R, Fukuhara K, Pacák K, Cizza G, Goldstein DS, Kopin IJ. Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology.* 1993;133(3):1411–9.
- Witek P, Zieliński G. Management of prolactinomas during pregnancy. *Minerva Endocrinol.* 2013;38(4):351–63.
- Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC, Klibanski A. Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):761–4.
- Goyal S, Jajoo S, Nagappa G, Rao G. Estimation of relationship between psychosocial stress and periodontal status using serum cortisol level: a clinico-biochemical study. *Indian J Dent Res.* 2011;22(1):6–9.
- Breivik T, Opstad PK, Gjermo P, Thrane PS. Effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity on periodontal tissue destruction in rats. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(2):115–22.
- Selye H. Stress and disease. *Science.* 1955;122(3171):625–31.
- Strauss JF, Barbieri RL. Preface. In: Strauss JF, Barbieri RL (ed.), Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009:XI.
- Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):595–603.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;45(suppl. 20):s149–61.
- Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121–35.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21(6):533–51.
- Karaaslan F, Dikilitaş A. The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis. *Aust Dent J.* 2020;65(2):143–9.
- Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(1):3–7.

25. Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(3):457–67.
26. Wulandari P, Masulili SLC, Kusdhany LS, Tadjoeidin FM, Puspitadewi SR, Baziad A. Differences in periodontal severity between perimenopausal and postmenopausal women with chronic periodontitis. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2019;19:e5091.
27. Sivaranjani K, Balu P, Kumar RS, Muthu J, Devi SS, Priyadharshini V. Correlation of periodontal status with perceived stress scale score and cortisol levels among transgenders in Puducherry and Cuddalore. *SRM J Res Dent Sci.* 2019;10(2):61–4.
28. Coelho JMF, Miranda SS, da Cruz SS, Trindade SC, Passos-Soares JdS, de MM Cerqueira E, et al. Is there association between stress and periodontitis?. *Clin Oral Investig.* 2020;24(7):2285–94.
29. Kumuda R, Suchetha K, Babu S, Shetty U, Harshini U. Estimation of salivary cortisol level in post-menopausal women with psychosomatic disorders. *Afr Health Sci.* 2018;18(2):244–52.
30. Kalleinen N, Polo-Kantola P, Irjala K, Porkka-Heiskanen T, Vahlberg T, Virkki A, et al. 24-hour serum levels of growth hormone, prolactin, and cortisol in pre- and postmenopausal women: the effect of combined estrogen and progestin treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1655–61.
31. Gerber LM, Sievert LL, Schwartz JE. Hot flashes and midlife symptoms in relation to levels of salivary cortisol. *Maturitas.* 2017;96:26–32.
32. Blümel J, Lavín P, Vallejo MS, Sarrá S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications?. *Climacteric.* 2014;17(3):235–41.
33. Woods NF, Mitchell ES, Smith-DiJulio K. Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause (NY).* 2009;16(4):708.
34. Develioğlu H, Korkmaz S, Dundar S, Schlagenhauf U. Investigation of the levels of different salivary stress markers in chronic periodontitis patients. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(4):514–8.
35. Rashid R. Salivary amylase as a biomarker in health and periodontal diseases. *J Adv Med Dent Sci Res.* 2019;7(12):137–40.
36. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management?. *Pituitary.* 2020;23(1):58–64.
37. Georgiopoulos G, Lambrinouadaki I, Athanasouli E, Armeni E, Kolivras A, Augoulea A, et al. Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause. *J Hum Hypertens.* 2017;31(8):520–4.
38. Balint-Peric L, Prelevic G. Changes in prolactin levels with the menopause: the effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(4):275–80.
39. el-Wakeel NM, Shaker O, Amr EM. Gingival crevicular fluid levels of prolactin hormone in periodontitis patients before and after treatment and in healthy controls. *J Int Acad Periodontol.* 2020;22(1):29–36.



UMUT VE KAYGI ARASINDA  
**GENETİK  
MÜDAHALE**  
Biyoetik Bir Çözümleme

Maide Barış

Dünyadaki biyoetik literatürü genetik müdahale konusundaki tartışmalar bağlamında her geçen gün daha da zenginleşirken, Türkçe olarak yapılmış çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma soy hattına yönelik genetik müdahalenin kategorik bir şekilde ahlaken yanlış olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğine ilişkin kapsamlı bir tartışma yürütmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojisinin geliştirilmesi ile birlikte pratik olarak mümkün hale gelen soy hattına yönelik genetik müdahaleler, laboratuvar dışına çıkmak (ve kliniğe doğru ilerlemek) için son hazırlıklarını tamamlamaktadır. Elinizdeki bu kitapta, tüm insanlığı ve gelecek nesilleri etkileme potansiyeli bulunan ve hem umut hem de kaygı kaynağı addedilen soy hattına yönelik genetik müdahale teknolojisi, dünya ile eş zamanlı olarak detaylı bir şekilde ele alınarak biyoetik bir analiz gerçekleştirilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI



# How does fibromyalgia affect sleep quality and quality of life in patients with metabolic syndrome?

Fibromiyalji metabolik sendromlu hastalarda uyku ve yaşam kalitesini nasıl etkiler?

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the prevalence of fibromyalgia syndrome (FMS) in patients with metabolic syndrome (MetS) and its effects on sleep quality and quality of life (QoL).

**Methods:** The study included a total of 84 (56 females, 28 males) patients with MetS, with a mean age of 57.5 (34–74) years and mean body mass index of 32.5 (25–48.9) kg/m<sup>2</sup>. MetS was defined according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria. The FMS diagnosis was made based on the 2013 American College of Rheumatology Alternative Criteria. QoL and sleep quality were evaluated by the Short Form 36 (SF-36) and the Pittsburgh Sleep Quality Index, respectively.

**Results:** All patients had diabetes mellitus and were obese or overweight. Of all patients, 73.8% had poor sleep quality and 51.2% had FMS. Patients with both MetS and FMS had a statistically significant female predominance ( $p<0.001$ ). Impaired sleep was present in 62.9% of patients with both MetS and FMS and 37.1% of patients with MetS only ( $p<0.001$ ). All SF-36 domain scores were statistically significantly lower in the MetS+FMS group than in the MetS group ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The frequency of FMS is high in patients with MetS. Sleep quality and QoL are impaired in the presence of FMS or MetS alone. The co-presence of these conditions causes poorer sleep quality and worse QoL. FMS should be considered in the treatment and follow-up of patients with MetS.

**Keywords:** fibromyalgia syndrome; metabolic syndrome; quality of life; sleep quality

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada metabolik sendrom (MetS) hastalarında fibromiyalji sendromu (FMS) prevalansını ve fibromiyalji varlığının uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma ortalama yaşı 57,9±10,8 yıl ve ortalama vücut kitle indeksi 33,0±5,3 kg/m<sup>2</sup> olan 84 (56 kadın, 28 erkek) MetS'li hasta ile gerçekleştirildi. MetS, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III kriterlerine göre tanımlandı. FMS tanısı Amerikan Romatoloji Koleji'nin 2013 tarihli Alternatif Kriterler'ine göre kondu. Yaşam kalitesi Kısa Form 36 (KF-36), uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Tüm hastalar diabetes mellitus hastasıydı ve de obez ya da aşırı kiloluydu. Hastaların %73,8'inde uyku bozukluğu, %51,2'sinde FMS mevcuttu. Hem MetS'li hem FMS'li hastalarda kadınlar istatistiksel olarak anlamlı biçimde çoğunlukta idi ( $p<0,001$ ). Hem MetS'li hem FMS'li hastaların %62,9'unda, yalnızca MetS'li hastaların ise %37,1'inde uyku bozukluğu mevcuttu ( $p<0,001$ ). Tüm KF-36 alan puanları MetS grubuna kıyasla MetS+FMS grubunda daha düşüktü ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** MetS'li hastalarda FMS sıklığı yüksektir. MetS varlığı da FMS varlığı da tek başına uyku kalitesini ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu iki durumun bir arada olması ise daha düşük uyku ve yaşam kalitesine neden olmaktadır. MetS'li hastaların tedavi ve takibinde FMS de göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** fibromiyalji sendromu; metabolik sendrom; uyku kalitesi; yaşam kalitesi

Esma Demirhan<sup>1</sup>,  
Sevgi Atar<sup>1</sup>, Nur Ferhatlar<sup>1</sup>,  
Omer Kuru<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physical  
Medicine and Rehabilitation,  
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City  
Hospital

Received/Geliş : 16.05.2021

Accepted/Kabul: 18.07.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.937198

Corresponding author/Yazışma yazarı

Esma Demirhan

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi,  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği,  
İstanbul, Turkey  
E-mail: esmademirhan@gmail.com

ORCID

Esma Demirhan: 0000-0001-7581-9406  
Sevgi Atar: 0000-0003-3767-7448  
Nur Ferhatlar: 0000-0002-0146-7767  
Omer Kuru: 0000-0001-5677-3924

## INTRODUCTION

According to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria, metabolic syndrome (MetS) is defined as metabolic dysfunction involving abdominal obesity, elevated blood pressure (BP), low high-density lipoprotein (HDL), elevated serum triglycerides (TG), and elevated fasting glucose (1). The overall prevalence of MetS in the United States was reported to be 34.2% (2). MetS is a serious health problem with multiple metabolic risk factors and has been shown to reduce sleep quality and quality of life (QoL) (3–7). The role of pain in QoL impairment was also mentioned in patients with MetS (5,8).

Fibromyalgia syndrome (FMS) is defined as widespread musculoskeletal pain and is characterized by unrefreshing sleep, fatigue, and a low threshold of pressure tolerance (9,10). Reduced QoL and sleep quality are also present (11,12). The general prevalence of FMS is around 2.7%, with a female predominance (9,10). However, the prevalence of FMS in patients with MetS is not known. Therefore, in this study we aimed to investigate the FMS prevalence and its effects on sleep quality and QoL in patients with MetS.

## MATERIALS AND METHODS

### Sample selection and study design

The cross-sectional study was conducted between 1 May 2018 and 30 November 2018. Patients who were diagnosed with MetS were referred from the internal medicine clinic. Patients who volunteered to participate in the study underwent an interview and completed the questionnaires at the same session. Data on patient age, sex, body mass index (BMI), waist circumference were recorded. The BMI classification was made based on the World Health Organization criteria. The exclusion criteria were a history of acute infectious diseases in the past 3 weeks, a history of past or current neurological, psychiatric, or chronic inflammatory disease, and pregnancy or presence of breastfeeding, malignancy, or substance abuse.

The FMS diagnosis was made based on the American College of Rheumatology's 2013 Alternative Criteria (ACR 2013AltCr). The MetS patients included

were stratified into two groups according to the ACR 2013AltCr: patients with FMS and patients without FMS.

The MetS diagnosis was made based on the NCEP-ATP III criteria that were updated in 2005 by the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (1). Participants who met three or more of the following five criteria were defined as having MetS: (i) abdominal obesity (large waist circumference, >102 cm in men and >88 cm in women); (ii) hypertriglyceridemia ( $\geq 150$  mg/dL /  $\geq 1.695$  mmol/L) or drug treatment for elevated triglycerides, (iii) low HDL cholesterol levels (<40 mg/dL / <1.036 mmol/L in men, <50 mg/dL / <1.295 mmol/L in women) or drug treatment for low HDL cholesterol, (iv) high BP ( $\geq 130/85$  mmHg) or drug treatment for hypertension (HT), and (v) high fasting glucose levels ( $\geq 100$  mg/dL /  $\geq 6.1$  mmol/L) or drug treatment for diabetes mellitus (DM).

### Instruments

The FMS criteria included the use of a 28-area pain location inventory (PLI) and 10-item (pain, energy, sleep, depression, anxiety, memory problems, stiffness, tenderness to touch, balance problems, and sensitivity to loud noises, bright colors, odors and cold) symptom impact questionnaire (SIQR). A patient with FMS had the symptoms and pain for at least 3 months, with a PLI score  $\geq 17$  and SIQR score  $\geq 21$  (13).

Sleep quality was assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) differentiating "poor" sleep from "good" sleep, based on seven domains: subjective sleep quality, sleep duration, sleep latency, sleep disturbances, habitual sleep efficiency, daytime dysfunction, and use of sleep medication over the last month. A total score  $\geq 5$  indicates "poor" sleep (14).

The health-related quality of life (HR-QoL) was evaluated by the Short Form-36 (SF-36), which measures subjective health on four physical (physical functioning, role-physical [limitations due to physical problems], bodily pain, and general health) and four mental health-related (vitality, social functioning, role-emotional [limitations due to emotional problems], and mental health) domains (15). For each scale, scores range between 0 (worst) and 100 (best).

Table 1. Patient characteristics

	Total (N=85)	MetS with FMS <sup>(b)</sup> (n=43)	MetS without FMS <sup>(b)</sup> (n=41)	p	
Age <sup>(a)</sup>	57.5 (34–74)	58.0 (34–74)	56.0 (35–74)	0.21 <sup>1</sup>	
Sex	Male <sup>(b)</sup>	28 (33.3)	6 (21.4)	22 (78.6)	<0.001 <sup>2</sup>
	Female <sup>(b)</sup>	56 (66.7)	37 (66.1)	19 (33.9)	<0.001 <sup>2</sup>
BMI <sup>(a)</sup>		32.5 (25–48.9)	33.2±4.7	32.8±5.9	0.43 <sup>1</sup>
	Overweight <sup>(b)</sup> (BMI: 25–30 kg/m <sup>2</sup> )	29 (34.5)	11 (37.9)	18 (62.1)	0.1 <sup>2</sup>
	Obese <sup>(b)</sup> (BMI: >30 kg/m <sup>2</sup> )	55 (65.5)	32 (58.2)	23 (41.8)	0.1 <sup>2</sup>
WC <sup>(c)</sup>		105.6±12.4	105.5±13.6	105.8±11.1	0.91 <sup>3</sup>
	Large <sup>(b)</sup>	71 (84.5)	37	34	0.7 <sup>2</sup>
	Normal <sup>(b)</sup>	13 (15.5)	6	7	0.7 <sup>2</sup>
FMS	PLI <sup>(a)</sup>	13 (0–28)	18.0 (7–28)	5.0 (0–13)	<0.001 <sup>1</sup>
	SIQR <sup>(c)</sup>	24.3±12.7	32.1±10.2	16.2±9.5	<0.001 <sup>3</sup>

<sup>(a)</sup> median (minimum–maximum),

<sup>(b)</sup> number (percentage)

<sup>(c)</sup> mean±standard deviation

<sup>1</sup> Mann–Whitney U test

<sup>2</sup> chi-square test

<sup>3</sup> independent t-test

BMI: body mass index; FMS: fibromyalgia syndrome; MetS: metabolic syndrome; PLI: the pain location inventory; SIQR: the symptom impact questionnaire; WC: waist circumference (large WC: >102 cm in men, >88cm in women)

Table 2. Comparison of SF-36 and PSQI scores in patients with and without FMS

	Total (N=85)	MetS with FMS <sup>(b)</sup> (n=43)	MetS without FMS <sup>(b)</sup> (n=41)	p	
Sleep disorder	PSQI score <sup>(a)</sup>	8 (1–21)	10.9 (4–21)	6.0 (1–21)	<0.001 <sup>1</sup>
	Present <sup>(b)</sup> (PSQI score: ≥5)	62 (73.8)	39 (62.9)	23 (37.1)	<0.001 <sup>2</sup>
	Not present <sup>(b)</sup> (PSQI score: <5)	22 (26.2)	4 (18.2)	18 (81.8)	<0.001 <sup>2</sup>
SF-36	PF <sup>(a)</sup>	55 (0–100)	35.0 (0–85)	80.0 (20–100)	<0.001 <sup>1</sup>
	RP <sup>(a)</sup>	0 (0–100)	0 (0–100)	100.0 (0–100)	<0.001 <sup>1</sup>
	RE <sup>(a)</sup>	16.6 (0–100)	0 (0–100)	100.0 (0–100)	<0.001 <sup>1</sup>
	MH <sup>(c)</sup>	46.3±22	40.8±17.4	52.2±24.8	0.017 <sup>3</sup>
	GH <sup>(c)</sup>	41.9±19.6	32.2±16.7	52.0±17.3	<0.001 <sup>3</sup>
	VT <sup>(c)</sup>	42.6±20.3	34.0±15.6	51.5±21.0	<0.001 <sup>3</sup>
	SF <sup>(a)</sup>	50 (0–100)	37.5 (0–100)	62.5 (2.5–100)	<0.001 <sup>1</sup>
	BP <sup>(a)</sup>	45 (0–100)	32.5 (0–90)	67.5 (22.5–100)	<0.001 <sup>1</sup>

<sup>(a)</sup> median (minimum–maximum),

<sup>(b)</sup> number (percentage)

<sup>(c)</sup> mean±standard deviation

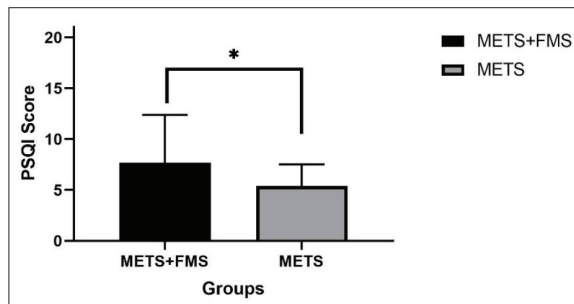
<sup>1</sup> Mann–Whitney U test

<sup>2</sup> chi-square test

<sup>3</sup> independent t-test

BP: bodily pain; FMS: fibromyalgia syndrome; GH: general health; MetS: metabolic syndrome; MH: mental health; PF: physical functioning; PSQI: the Pittsburgh Sleep Quality Index; RE: role-emotional; RP: role-physical; SF: social functioning; SF-36: Short Form 36; VT: vitality

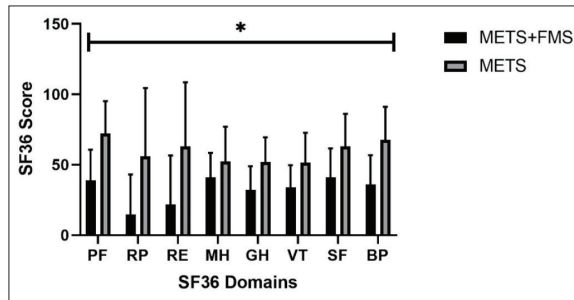
**Figure 1.** The comparison of PSQI scores of patients with and without FMS



\*  $p < 0.05$

FMS: fibromyalgia syndrome; MetS: metabolic syndrome; PSQI: the Pittsburgh Sleep Quality Index

**Figure 2.** Comparison of SF-36 domain scores in patients with and without FMS



\*  $p < 0.05$

BP: bodily pain; FMS: fibromyalgia syndrome; GH: general health; MetS: metabolic syndrome; MH: mental health; PF: physical functioning; RE: role-emotional; RP: role-physical; SF: social functioning; VT: vitality

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 22.0) software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as means and standard deviations, categorical variables as numbers and percentages, and non-normally distributed variables as median (minimum–maximum) values. Normality of the data was checked using the Kolmogorov–Smirnov or Shapiro–Wilk test. Intergroup analyses were performed using the independent t-test and the Mann–Whitney U test for normally and non-normally distributed variables, respectively. Qualitative data were compared by the chi-square test.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Study ethics

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (2018/896). Written informed consent was

obtained from all participants. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

The study included a total of 84 (56 females, 28 males) patients with a mean age of  $57.5 \pm 10.0$  (range: 34–74) years and mean BMI of  $33.0 \pm 5.2$  kg/m<sup>2</sup>. Patient demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. FMS was present in 51.2 % of the patients. Patients with MetS+FMS had a statistically significant female predominance ( $p < 0.001$ ). Of the patients, 66.5% were obese and 84.5% had a large waist circumference (WC). Of all patients, 73.8% had poor sleep quality.

The comparison of SF-36 scores in MetS patients with and without FMS is shown in Table 2. No significant difference was found between the two groups of patients in terms of BMI and WC ( $p > 0.05$  for each comparison). While 62.9% of the patients with MetS+FMS had impaired sleep, the condition was present in only 37.1% of the patients without FMS; and the difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

The PSQI-score-based comparison of sleep quality is shown in Figure 1. Scores were higher in patients with FMS than in those without ( $10.9$  [4–21] vs.  $6.0$  [1–21]) ( $p < 0.001$ ).

The SF-36-based comparison of HR-QoL is shown in Figure 2. In all SF-36 domains, scores were lower in patients with FMS than in those without ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

We found that FMS had a higher prevalence and a significant negative effect on QoL and sleep quality in patients with MetS. Since this was a first study to investigate FMS in MetS, we reviewed the literature on the components of the MetS and FMS association. In the present study, we found that 51.2% of our patients with MetS also had FMS, showing a higher FMS prevalence compared with that in the normal population, perhaps because all of our patients had the DM component of MetS, with 84.5% of them having large WC. In addition to these, all of them were overweight or obese, and there was a female predominance (66.6%). The FMS prevalence in patients with DM (17–21%) was

reported to be higher than that in the normal population (16–18). It was also found that the FMS incidence in DM patients was nearly four times greater than that in non-diabetic controls (19). Other conditions thought to lead to increased FMS frequency are obesity, abdominal obesity, and overweight. It was found that abdominal obesity might be a factor associated with FMS, that overweight and obese women had a higher risk of developing FMS compared to those with normal weight, and that the rate of co-occurrence of FMS and obesity was between 30 and 45% (19–22). Furthermore, the FMS prevalence was reported to be six times greater in women than in men (9). All these data explain the high rate of FMS in our study.

MetS is a chronic and serious health problem with an increased risk of morbidity and mortality, and can also cause physical, emotional, and psychosocial problems (1,2,5). While previous studies reported impaired sleep quality in 63.4% of patients with MetS (6), poor sleep quality was observed in 73.8% of our patients. Many factors can cause sleep disturbance, with DM, high BMIs, and abdominal obesity being the most commonly reported ones (23,24). Sleep disturbances seen in DM or obesity may be due to the disease itself or its complications. Okubo et al. found higher PSQI scores in MetS and stated that hyperglycemia and low HDL cholesterol were independently associated factors of the global PSQI score (24). Another study showed the impact of WC, BMI, and fasting glucose levels on the PSQI scores in MetS patients (23). We observed lower scores in all SF-36 domains in our patients compared to Turkish population norms (25). Comparative studies with healthy controls reported an association between poorer HR-QoL and MetS presence (5,7,8). Components of MetS, such as elevated BP, large WC, and DM, were reported to have a direct effect toward decreased scores of HRQL (7,26). All of our patients had DM; their BMI was not within the normal range; and, furthermore, 84.5% of them had abdominal obesity. Therefore, our results are consistent with the literature.

The negative effect of FMS on sleep quality and QoL in MetS has not been studied until now. Sleep quality and QoL are impaired in the presence of FMS or MetS. Although pain is the primary symptom of FMS, poor sleep is also a major symptom. Wagner

et al. found that sleep difficulties caused worse HR-QoL among patients with FMS (27), which impairs QoL along with sleep quality. Mungula et al. found a higher rate of sleep disorders in FMS patients (96%) while only 46% of healthy women had decreased sleep quality (11). Hoffman et al. showed that people with FMS scored significantly lower in all eight domains of SF-36 compared with the general population (12). The negative impact of FMS on sleep quality and QoL has been linked to overweight and obesity (22,28). We found that 62.9% of our patients with MetS+FMS had poor sleep quality, with statistically significantly higher PSQI scores compared to the patients without FMS. Similarly, they also had significantly lower scores in all SF-36 domains. The two conditions cause worse QoL and sleep quality together.

Finally, our study has several limitations. First, because of the cross-sectional design, other possible relationships between MetS and sleep quality or QoL could not be established. Second, our evaluation did not include other factors affecting QoL and sleep quality, such as depression and drug use. Larger, multidimensional studies are required to confirm our findings.

In conclusion, the frequency of FMS is high in patients with MetS. Although MetS alone has a negative effect on QoL and sleep quality, these are affected more negatively in the co-occurrence of MetS and FMS. Therefore, FMS also should be considered in the treatment and follow-up of patients with MetS.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
2. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis*. 2017;14:e24.



3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
4. Miettola J, Niskanen LK, Viinamäki H, Sintonen H, Kumpusalo E. Metabolic syndrome is associated with impaired health-related quality of life: Lapinlahti 2005 study. *Qual Life Res*. 2008;17(8):1055–62.
5. Han JH, Park HS, Shin CI, Chang HM, Yun KE, Cho SH, et al. Metabolic syndrome and quality of life (QoL) using generalised and obesity-specific QoL scales. *Int J Clin Pract*. 2009;63(5):735–41.
6. Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. The association between self-reported sleep quality and metabolic syndrome. *PloS One*. 2013;8(1):e54304.
7. Jahangiry L, Shojaeezadeh D, Montazeri A, Najafi M, Mohammad K. Health-related quality of life among people participating in a metabolic syndrome e-screening program: a web-based study. *Int J Prev Med*. 2016;7:27.
8. Roohafza H, Sadeghi M, Talaei M, Pourmoghaddas Z, Sarrafzadegan N. Psychological status and quality of life in relation to the metabolic syndrome: Isfahan Cohort Study. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:380902.
9. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19–28.
10. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356.
11. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *J Sleep Res*. 2012;21(1):73–9.
12. Hoffman DL, Duker EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):115–26.
13. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res*. 2014;66(9):1364–73.
14. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat Res*. 1989;28(2):193–213.
15. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
16. Tishler M, Smorodin T, Vazina-Amit M, Ramot Y, Koffler M, Fishel B. Fibromyalgia in diabetes mellitus. *Rheumatol Int*. 2003;23(4):171–3.
17. Yanmaz MN, Mert M, Korkmaz M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):871–4.
18. Mirghani HO, Elbadawi AS. Are diabetes mellitus, restless syndrome, and fibromyalgia related? *IJBAMR*. 2016;5(3):208–15.
19. Fatima J, Jain V, Priya S, Karoli R, Shukla V, Siddiqi Z, et al. Fibromyalgia linked to uncontrolled diabetes mellitus and hypomagnesemia. *J Intern Med India*. 2018;12:19–25.
20. Loevinger BL, Muller D, Alonso C, Coe CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. *Metabolism*. 2007;56(1):87–93.
21. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):611–7.
22. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain*. 2010;11(12):1329–37.
23. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep*. 2007;30(2):219–23.
24. Okubo N, Matsuzaka M, Takahashi I, Sawada K, Sato S, Akimoto N, et al. Relationship between self-reported sleep quality and metabolic syndrome in general population. *BMC Public Health*. 2014;14:562.
25. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kıvrıkcık B, et al. Normative data and discriminative properties of Short Form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6(1):247.
26. Corica F, Corsonello A, Apolone G, Mannucci E, Luchetti M, Bonfiglio C, et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: the QUOVADIS Study. *Int J Obes*. 2008;32(1):185–91.
27. Wagner JS, DiBonaventura MD, Chandran AB, Cappelletti JC. The association of sleep difficulties with health-related quality of life among patients with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13(1):199.
28. Arranz LI, Rafecas M, Alegre C. Effects of obesity on function and quality of life in chronic pain conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(1):390.

# Investigation of the factor structure of the Turkish version of the State-Trait Anxiety Inventory

Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun faktör yapısının değerlendirilmesi

## Abstract

**Aim:** Confirmatory factor analysis (CFA) and Rasch Analysis are commonly used methods to examine the structure of the psychological scales. In this study, it is aimed to evaluate the factor structure Turkish version of the State-Trait Anxiety Inventory by using statistics based on the Rasch model and CFA.

**Methods:** The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) was used for the analysis. Of the study group, 186 (46.5%) were male and 214 (53.5%) were female. Unidimensionality was investigated using a Rasch-based principal component analysis (PCA) of the residuals, chi-square tests, item fit statistics, and other statistics. CFA has also been applied to test the hypothesis of a one-factor solution.

**Results:** The item-trait interaction chi-square statistic was 342.344 for the state scale ( $p < 0.001$ ) and 381.247 for the trait scale ( $p < 0.001$ ). For the state scale, 16.00% of the t-tests for the PCA were significant at the 5% level, while 19.50% were significant for the trait scale. The fit residuals of items 4, 8, and 18 on the state scale were over the +2.5 threshold, while the fit residuals of items 23, 24, and 34 on the trait scale were above the +2.5 threshold. Similarly, the scale structure evaluated by CFA was conditioned to be inadequate goodness-of-fit.

**Conclusion:** This study found that neither the trait nor the state scale of the STAI met the unidimensionality assumption. Consequently, both the Rasch analysis and CFA have been verified as succeeding tools in assessing the scale sub-dimensions and determining whether the response items can be utilized for a total scale score.

**Keywords:** anxiety; confirmatory factor analysis; Rasch analysis; the State-Trait Anxiety Inventory; unidimensionality

## Öz

**Amaç:** Doğrulayıcı faktör analizi (DFA) ve Rasch Analizi, psikolojik ölçeklerin yapısını incelemek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu çalışmada, Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri'nin Türkçe versiyonunun faktör yapısının Rasch modeli ve DFA temelli istatistikler kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Analiz için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri'nin kullanıldığı çalışmada, grubunun 186'sı (% 46,5) erkek, 214'ü (% 53,5) kadındı. Tek boyutluluk, rezidüellerin Rasch tabanlı temel bileşen analizi (TBA), ki-kare testleri, madde uyumu istatistikleri ve diğer istatistikler kullanılarak araştırılmıştır. Aynı zamanda ölçeğin tek faktörlü yapısına ait hipotezi test etmek için DFA uygulanmıştır.

**Bulgular:** Madde-özellik interaksiyon ki-kare istatistiği, durumluk kaygı ölçeği için 342.344 ( $p < 0.001$ ) ve sürekli kaygı ölçeği için 381.247 ( $p < 0.001$ ) idi. Durumluk kaygı ölçeği için yanıt kategorileri değerlendirildiğinde 7. ve 18. maddelerin kesim noktalarının düzensiz yerleştiği, sürekli kaygı ölçeği için kesim noktalarının yerleşiminde böyle bir düzensizlik olmadığı saptandı. Durumluk kaygı ölçeğindeki 4, 8 ve 18 numaralı maddelere ait uyum rezidüelleri +2,5 eşliğinin üzerindeyken, sürekli kaygı ölçeğindeki 23, 24 ve 34 numaralı maddelerin uyum rezidüelleri +2,5 eşliğinin üzerindeydi. Benzer şekilde DFA ile değerlendirilen ölçek yapısı da yetersiz uyumu göstermekteydi.

**Sonuç:** Bu çalışma ile Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri'nin, ne durumluk, ne de sürekli kaygı ölçeklerinin tek boyutluluk varsayımını karşılamadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, hem Rasch analizi hem de DFA, ölçek alt boyutlarının değerlendirilmesinde ve yanıt maddelerinin toplam ölçek puanı için kullanılıp kullanılmayacağına belirlenmesinde kullanılabilecek önemli yöntemlerdir.

**Anahtar sözcükler:** anksiyete; doğrulayıcı faktör analizi; Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri; Rasch analizi; tek boyutluluk

Leman Tomak<sup>1</sup>, Mustafa Erhan Sari<sup>2</sup>, Sule Cavus<sup>2</sup>, Hatice Zehra Bodur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University

<sup>2</sup> Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Ondokuz Mayıs University

Received/Gelis : 02.03.2021

Accepted/Kabul: 13.08.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.889735

Corresponding author/Yazışma yazarı

Leman Tomak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Samsun, Turkey  
E-mail: lemant@omu.edu.tr

## ORCID

Leman Tomak: 0000-0002-8561-6706  
Mustafa Erhan Sari: 0000-0001-7497-4930  
Sule Cavus: 0000-0003-4514-3796  
Hatice Zehra Bodur: 0000-0001-7416-3177

## INTRODUCTION

Both the classical and modern measurement models that are used as a foundation for the development of measurement tools and the assessment of the validity of those tools generally focus on item analysis instead of what and how the measured characteristic is; they are founded on the basis that the measured characteristic is unidimensional (1).

To determine the construct validity of assessment instruments, confirmatory factor analysis (CFA) is used to establish whether a particular scale is uni- or multidimensional (2-4). CFA tests the fit between the identified factors using explanatory factor analysis (EFA) and the factors that have been determined from the study's hypotheses (5). This method generates latent variables from those variables observed using a previously formed model (6,7).

In addition to establishing the underlying dimensionality of a particular scale, another concern is whether the subdimensions of the scale meet modern psychometric standards (8). In assessing these standards, the one-parameter Rasch model has taken on increasing significance in scale validation studies (9). The Rasch model assesses the probability of answering each item on the scale as a function of the underlying dimension's ordering. If all the items fit the Rasch model, the items can be considered ordered and, thus, can be added along one dimension. This can be interpreted as an actual interval scale (10). The Rasch model presents a valid and objective measurement approach for assessing interval scale measurements and determining whether item responses meet model expectations. When these conditions are met, the process is considered suitable for evaluation (8).

Scales are assessment instruments consisting of items that aim to measure those variables that cannot be directly observed but that theoretically exist (11). The State-Trait Anxiety Inventory (STAI), which is a widespread tool for determining anxiety, was developed by Spielberg et al. in 1970 and adapted into Turkish by Oner and Le Compte (12,13); it is a form of self-assessment that indicates to what extent individuals use cognitive strategies in dealing with stress. It measures two different types of anxiety: the state scale measures how an individual feels at a specific moment and under specific conditions, while the trait scale

measures how an individual feels in general, independent of the situation or condition they are in (13).

The current study intends to assess the unidimensionality of the STAI using Rasch analysis and CFA. When using the Rasch model, the current study will illustrate the importance of principal component analysis (PCA) when it comes to the residuals and other Rasch analysis statistics in ensuring the unidimensionality of the STAI scales. Similarly, using CFA, the model fit indexes will be approved, and the factor structure will be calculated.

---

## MATERIAL AND METHODS

### Participants

Students from the Faculty of Dentistry at a Turkish university participated in the current study. In total, 186 of the respondents (46.5%) were male, and 214 (53.5%) were female, with an average age of  $20.85 \pm 1.84$  years. The institutional Ethics Committee approved the study, and written informed consent was obtained from all individual participants (decision number 2017/182).

### Scale and procedure

The STAI consists of two scales of 20 items each. Items 1–20 measure situational or state anxiety (STAI-S), and items 21–40 measure underlying or trait anxiety (STAI-T).

Analysis of the validity and reliability of the scales was conducted using classical methods. Although the state scale requires an individual to describe how s/he feels at a specific moment and under specific conditions, the trait scale requires an individual to describe how s/he feels in general, independent of the state or condition s/he is in (13).

On the state scale, individuals were asked to choose one option with the options of “not at all,” “somewhat,” “moderately so,” and “very much so,” here following the intensity of this person's feelings, thoughts, or behaviors as expressed by the individual items. On the state scale, the individuals were asked to choose among the options of “almost never,” “sometimes,” “often,” and “almost always.” The scales have both direct and reversed items. When scoring the reversed items (i.e., those that express positive feelings), responses with a value of 1 are transformed into 4, while those

Table 1. Item fit statistics for the state scale

No	Item	Item statistics		Fit statistics	
		Location	SE <sup>a</sup>	Residual	$\chi^2$
1	I feel calm	0.263	0.073	1.341	12.984
2	I feel secure	0.029	0.071	1.28	9.553
3	I am tense	0.936	0.076	1.754	17.377
4	I feel strained	0.77	0.067	4.369	20.049
5	I feel at ease	-0.662	0.067	1.645	8.106
6	I feel upset	0.16	0.065	-0.809	9.129
7	I am presently worrying over possible misfortunes	0.304	0.065	1.363	16.288
8	I feel satisfied	-1.469	0.069	2.872	30.551 <sup>b</sup>
9	I feel frightened	0.446	0.072	-1.486	12.3
10	I feel comfortable	-0.621	0.069	-0.644	17.499
11	I feel self-confident	0.324	0.072	2.332	20.294
12	I feel nervous	0.678	0.066	-2.621	15.503
13	I am jittery	1.016	0.071	-1.234	23.287 <sup>b</sup>
14	I feel indecisive	0.882	0.069	-1.25	10.345
15	I am relaxed	-1.257	0.073	-0.713	6.225
16	I feel content	-0.858	0.071	-0.301	4.896
17	I am worried	0.614	0.072	-0.433	1.224
18	I feel confused	1.168	0.074	4.162	67.478 <sup>b</sup>
19	I feel steady	-1.622	0.075	-0.42	17.08
20	I feel pleasant	-1.102	0.072	-2.163	22.175 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> SE: Standard error

<sup>b</sup> Fit statistics with statistically significant  $\chi^2$  value

Table 2. The statistics of model fit

Fit statistics*	Observed model fit		Criteria
	The trait scale	The state scale	
$\chi^2/df$	9.059	6.011	< 3
GFI	0.679	0.788	≥ 0.90
AGFI	0.599	0.731	≥ 0.85
CFI	0.613	0.636	≥ 0.95
RMSEA	0.142	0.112	<0.80

\*  $\chi^2/df$  (Chi-square/df); the Goodness-of-Fit Index (GFI), the Adjusted Goodness-of-Fit Index (AGFI), the Comparative Fit Index (CFI), the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)

with a value of 4 are transformed into 1. There are 10 reversed items on the state scale (items 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, and 20), and seven on the trait scale (items 21, 26, 27, 30, 33, 36, and 39). The total possible score for each scale ranges between 20 and 80, with a higher score expressing a higher level of anxiety (12,13).

### Statistical analysis

In the present study, the underlying dimension structure of both the trait and state scale of STAI was evaluated. Based on the fact that both subscales measure a single underlying dimension, this assumption was tested using CFA and Rasch analysis.

CFA is a process that evaluates the latent structure obtained through the model created from the variables observed with EFA (2,3). CFA is factor analysis used to test the compliance of the factors determined by EFA, with the factor structures being determined by the hypothesis. CFA was used to determine whether the variable groups contributing to a specified number of factors were adequately represented by these factors. The model may be determined by the researcher in theory and tested with CFA, or it could be a model obtained as a result of EFA (4,5). The first step in CFA is to determine the model. In the confirmatory factor model, the number of common factors and observed

Table 3. Threshold values for the State-Trait Anxiety Inventory

Items of the state scale	Response category threshold locations			Items of the trait scale	Response category threshold locations		
	0-1	1-2	2-3		0-1	1-2	2-3
Item 1	-1.625	-1.024	2.648	Item 21	-2.616	-0.025	2.641
Item 2	-1.721	-0.071	1.792	Item 22	-2.169	0.780	1.389
Item 3	-1.551	0.480	1.071	Item 23	-0.641	-0.163	0.804
Item 4	-0.771	0.065	0.705	Item 24	-1.236	0.246	0.990
Item 5	-1.016	-0.463	1.479	Item 25	-2.128	0.624	1.505
Item 6	-1.257	0.348	0.908	Item 26	-1.932	0.187	1.745
Item 7	-1.144	0.694	0.450	Item 27	-1.650	0.264	1.385
Item 8	-1.220	0.219	1.000	Item 28	-2.124	0.911	1.212
Item 9	-1.713	0.433	1.280	Item 29	-1.856	0.095	1.761
Item 10	-1.497	-0.190	1.687	Item 30	-2.345	0.063	2.282
Item 11	-1.802	-0.208	2.010	Item 31	-1.510	0.227	1.283
Item 12	-0.864	0.148	0.716	Item 32	-1.272	0.052	1.220
Item 13	-0.403	0.128	0.275	Item 33	-2.308	0.021	2.287
Item 14	-0.633	0.256	0.377	Item 34	-1.591	-0.039	1.630
Item 15	-1.448	-0.223	1.671	Item 35	-2.096	0.773	1.323
Item 16	-1.504	-0.224	1.727	Item 36	-2.050	0.187	1.864
Item 17	-1.504	0.508	0.996	Item 37	-1.738	0.116	1.622
Item 18	0.036	-0.182	0.146	Item 38	-1.343	0.482	0.861
Item 19	-1.639	0.017	1.622	Item 39	-1.880	0.271	1.609
Item 20	-1.819	0.055	1.764	Item 40	-1.522	0.039	1.483

Table 4. Item fit statistics for the trait scale

No	Item	Item Statistics		Fit Statistics	
		Location	SE <sup>a</sup>	Residual	$\chi^2$
21	I generally feel pleasant	-0.038	0.082	-1.381	20.285
22	I generally get tired easily	-0.48	0.069	0.908	4.568
23	I generally cry easily	0.389	0.06	4.496	77.01 <sup>b</sup>
24	I want to be as happy as others	-0.093	0.062	2.837	25.087 <sup>b</sup>
25	I miss opportunities since I can't decide quickly	0.252	0.075	-0.756	7.986
26	I feel rested	-1.63	0.074	2.123	23.554 <sup>b</sup>
27	I am calm, cool and collected	-0.275	0.066	0.402	10.684
28	I feel that difficulties are piling up so that I cannot overcome them	0.696	0.081	-1.102	13.515
29	I worry too much over something that really doesn't matter	0.109	0.071	-1.807	19.365
30	I am happy	-0.011	0.077	-0.54	14.665
31	I take everything seriously and worry	0.121	0.066	-1.648	19.298
32	I lack self confidence	1.053	0.072	-0.785	12.395
33	I feel secure	-0.434	0.077	0.486	21.206
34	I avoid troublesome and difficult situations	0.102	0.068	3.687	39.201 <sup>b</sup>
35	I feel sad	0.366	0.076	-1.65	26.111 <sup>b</sup>
36	I am content	0.065	0.073	0.969	16.355
37	Some unimportant thoughts run through my mind and bother me	-0.178	0.069	-0.962	8.941
38	I take disappointments so keenly that I can't put them out of my mind	-0.057	0.062	-1.206	6.483
39	I am a steady and decisive person	0.259	0.072	1.05	11.109
40	I feel uneasy as I think over my recent concerns	-0.214	0.066	0.519	3.43

<sup>a</sup> SE: Standard error<sup>b</sup> Fit statistics with statistically significant  $\chi^2$  value



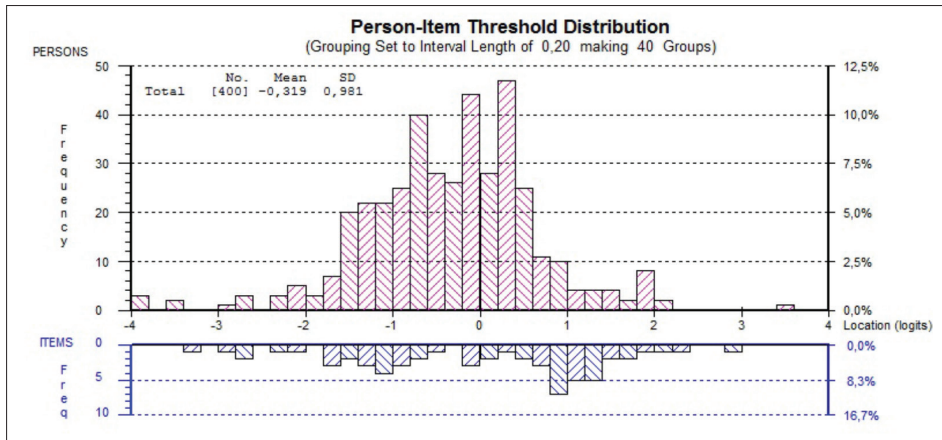


Figure 1. Person item threshold map for the state scale

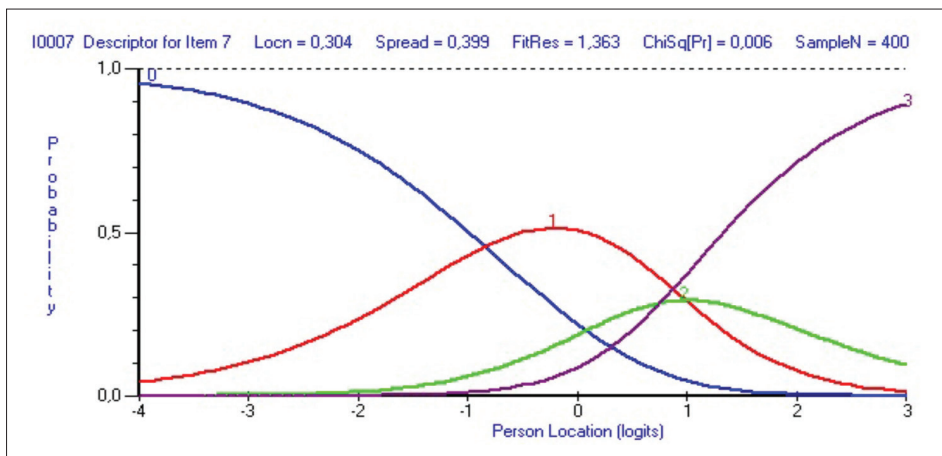


Figure 2. Category probability curve for item 7 with disordered thresholds

variables, the relationship between variance and covariance between specific factors, the relationship between common factors, and the relationships between the observed and common factors should be specified (3,5). There are various statistics for evaluating model fit goodness. The most commonly used statistics are chi-square statistics, the goodness-of-fit index (GFI), the adjusted goodness-of-fit index (AGFI), the comparative fit index (CFI), and the root mean square error of approximation (RMSEA) (5,6).

The unidimensionality assumption of the STAI scales was evaluated with chi-square statistics and several indices. For an acceptable fit,  $\chi^2/df$  should be  $<3$ ,  $CFI \geq 0.95$ ,  $GFI \geq 0.90$ ,  $AGFI \geq 0.85$ , and  $RMSEA < 0.80$ . We also examined factor loadings, and those  $\geq 0.40$  were considered acceptable (3-6).

The Rasch model includes only a difficulty parameter (14). In this model, an individual's probability of

answering an item correctly is defined as the function of the ratio of that individual's ability level to item difficulty above the many underlying dimensions (15,16). A common variation of the Rasch model is the partial credit model, which is unidimensional and used for Likert scale items; in this model, thresholds differ from item to item (17,18). The model can be summarized using the following equation:

$$\ln \left( \frac{P_{nik}}{1-P_{nik}} \right) = B_n - D_{ik} \quad (1)$$

where  $\ln$  is the natural log,  $P_{nik}$  is the probability of an individual  $n$  endorsing item  $i$  and threshold  $k$ ,  $B_n$  is the individual's level of ability, and  $D_{ik}$  is the level of difficulty, here as expressed as the threshold  $k$  of item  $i$  (19).

To assess the fit of the proposed structure to the Rasch model, item fit statistics were calculated (9). The fit of the model as a whole was assessed using overall fit statistics. A statistically insignificant p-value for

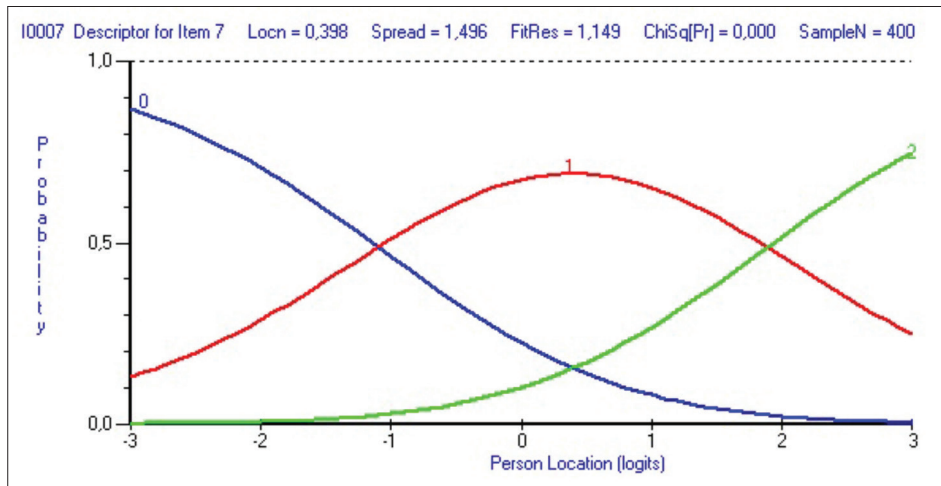


Figure 3. Category probability curve for item 7 with ordered thresholds

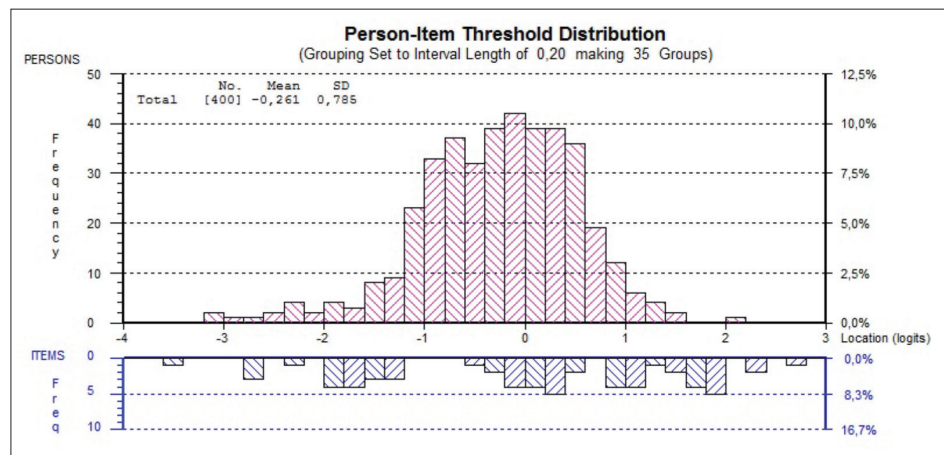


Figure 4. Person item threshold map for the trait scale

chi-square tests was used to indicate the model fit. The person separation index (PSI), which assesses the internal consistency of the item bank and is interpreted in terms of Cronbach's alpha, was calculated (10). Chi-square statistics and standardized residuals were analyzed to assess the fit of each item on the scales. Here, the statistically insignificant chi-square value and the residuals are between  $\pm 2.5$  indicates model fit. Positive residuals greater than  $+2.5$  indicate that the unidimensionality assumption is violated, and negative residuals less than  $-2.5$  indicate local dependence (9).

In some situations, fit statistics are not sufficient for determining whether a scale is uni- or multidimensional. Thus, positive and negative loaded residuals were found using PCA, and these two subgroups were compared using independent t-tests. The criterion to

decide whether the unidimensionality assumption has been met is for the t-test to have more than 5% of values fall between  $-1.96$  and  $1.96$ . If the two groups are different at a level of 0.05, the unidimensionality assumption is not met (14). To determine whether the factors defined by these scales were unidimensional, the fit of the Rasch model was assessed (10).

In the current study, whether the response levels for each item on the scales were ordered effectively was assessed. A person with a higher level of ability for a particular dimension will have a higher probability of answering an item correctly (14). If all of the items fit the Rasch model, all the items will be ordered along the underlying dimension in a gradually increasing order. If the item responses are disordered, this indicates that there are too many response categories, that

the category labels overlap, or that the scale is multidimensional (20).

When individuals in different groups who have the same level of ability have different probabilities of answering an item correctly, it can be said that this item has a difference in functioning (9). Differential item functioning (DIF) is an indicator of the interaction of the items on a scale with the characteristics of particular subgroups. The presence of DIF indicates bias or multidimensionality in a scale (21). To test for this phenomenon, the current study determined whether the responses given to the items differed between female and male students.

RUMM 2030 was used for the validity and reliability analyses of the scales in the STAI (22). CFA was implemented using AMOS Version 25 (23).

## RESULTS

The scales on the STAI were analyzed using the Rasch model to assess their dimensionality. For the state scale, the item and person average fit residuals were  $0.452 \pm 1.999$  and  $0.349 \pm 1.630$ , respectively. The item–trait interaction chi-square statistic ( $\chi^2$ , 342.344;  $p < 0.001$ ) indicated a lack of model fit. The PSI was 0.89. The item and fit statistics for the items on the scale are presented in Table 1. Six of the items were found not to fit the model (items 4, 8, 12, 13, 18, and 20). Of these, items 4, 8, and 18 had high positive residuals, indicating that the unidimensionality assumption had been violated. Item 12 has a negative high residual, and this shows local dependency. The chi-square statistics were significant for items 8, 13, 18, and 20.

Of the 400 t-test comparisons, 64 (16.00%) were significant. To test for unidimensionality, the person estimates for the two highest positive-loading items on the first residual component were compared with the person estimates derived from the highest negative-loading items, with both sets calibrated on the same metric. Similarly, the scale structure evaluated by CFA was found to be insufficient for goodness of fit (Table 2).

When comparing the responses by gender, DIF was found for items 10, 11, and 16. A person–item location distribution map was used to assess the targeting of items and persons. In this map, person locations are plotted together with item locations or item threshold

locations on the same continuum. The distribution of person and item threshold locations for the state scale are shown in Figure 1.

The thresholds for the response categories for the items on the scale are given as a table (Table 3). When these response categories were examined, disordered thresholds were found for items 7 and 18.

Three categories were obtained by combining the overlapping categories for items 7 and 18 as 012, after which it was found that the thresholds fit the logical order. Probability graphs for item 7, displaying disordered and ordered thresholds, are presented in both figures (Figure 2 and Figure 3). After the thresholds were fixed, the fit statistics for item 18 decreased to 2.761, while no significant improvement was found for the other fit statistics.

For the trait scale, the item and person average fit residuals were  $0.282 \pm 1.835$  and  $0.346 \pm 1.652$ , respectively. The item–interaction chi-square statistic ( $\chi^2$ , 381.247;  $p < 0.001$ ) again indicated that the model did not fit. The PSI was 0.84. Table 4 summarizes the item and fit statistics for the items on the scale. The fit residuals for items 23, 24, and 34 were above the threshold of +2.5 and, thus, the assumption of unidimensionality could not be supported. The chi-square statistics were significant for items 23, 24, 26, 34, and 35.

When positive and negative loaded residuals for the first primary component were found using PCA and these two subgroups were compared with independent t-tests, 78 (19.50%) of the 400 t-test comparisons were significant at the 5% level. Model fit indexes obtained using CFA did not meet the required criteria (Table 2).

In the comparison of responses by gender, DIF was observed for items 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, and 18. The distribution of the person and item threshold locations for the trait scale is shown in Figure 4.

When the item response categories were examined, no disordered thresholds were found (Table 3).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

The current study assessed whether the two STAI scales (the state scale and trait scale) had a unidimensional structure. The presence of only one latent dimension that accounts for the common variance within the data indicates unidimensionality (24–26). Unidimensional-

ity is important for measurement scales because it is the basic assumption on which the valid calculation of total scores rests (27,28). For unambiguous interpretation to be possible, it is necessary for the total score of a particular scale to represent a single defining characteristic. In other words, a scale used to measure a particular characteristic should not be affected by other characteristics, and scale scores should represent the overall structure underlying the characteristic (29). The scale's unidimensionality theorem was appraised using both CFA and Rasch analysis.

To determine whether the items on the two STAI scales could be combined to generate an overall score, Rasch-based PCA of the residuals was conducted to test for unidimensionality (26,30). In the t-test comparison of the positive and negative loaded residuals generated from the PCA, the ratio of difference was over 5% for both scales. In these t-tests, any result above 5% violates the assumption of unidimensionality (9,24). As a result, neither of the two STAI scales could be regarded as unidimensional. Correspondingly, the model fit statistics evaluated using CFA do not satisfy the obligations of the required criteria; accordingly, the hypothesis of unidimensionality has been violated (3,6).

Fit statistics were also used to analyze the dimensionality of the STAI scales. Average item and person fit residuals were calculated; for an accurate model fit, these residuals should be close to 0, and their standard deviation should be close to 1. Deviation from these expectations indicates a lack of model fit (29,31). The average fit residuals and standard deviations in this study were significantly different from 0 and 1, respectively. The overall chi-square statistic shows the interaction of item characteristics; the individual item is the sum of the chi-square statistics. Insignificant chi-square tests indicate measurement invariance within the item bank with varying levels of measurement structure (31,32). However, the present study found that the chi-square statistics were significant for both scales, thus violating the unidimensionality assumption. Kaipper et al. also assessed the STAI using Rasch analysis, finding that the overall chi-square statistics for both scales were significant (19).

The PSI, which indicates the scale's ability to differentiate between persons, was used to assess the reliability of the scale (14). For both scales, the PSI was

over 0.85. Typically, PSI scores over 0.70 and 0.80 represent good reliability (33,34). In Kaipper et al.'s study, the PSI was also over 0.85 for both scales (19).

The internal construct validity of each scale was assessed using fit residuals. In both scales, residuals higher than +2.5 were found. At the same time, there were items in both scales that had significant chi-square values. Both of these results indicate that the unidimensionality assumption was not met (29,35). When developing a scale, items should not be omitted randomly. However, items can be omitted to fit the scale to the Rasch model (14).

The DIF measure represents the difference in the probability of individuals with the same levels of ability but who are in different groups responding correctly to an item. Thus, it assesses the variation between individuals with the same test scores and the same level of ability but who are in different groups in terms of the probability of answering a specific test item (9,28). In the current study, evidence was found for the presence of DIF in terms of gender for both scales. DIF occurs when subgroups give different responses to items, even though the underlying structure is the same, making comparisons between groups impossible. Rasch analysis can be used to evaluate whether items function similarly between subgroups (30,36,37).

The presence of disorder observed among the state scale response category thresholds is an indicator that the response scale did not operate as expected. This may be because of problems in making finely tuned ratings or ambiguous distinctions between categories (37). Disordered thresholds suggest that there is a problem in the interaction between the respondents, items, and response options; hence, the clinical meaning of the response scale is rendered unclear (30,35).

In the current study, disorder occurred at the thresholds of two items on the state scale. Consecutive categories for disordered thresholds can be combined to improve the model fit (9,10). Therefore, in the present study, two neighboring categories were combined for the two affected items on the state scale, and the response levels were renamed. Following this modification to the scale, item fit was reassessed, and insufficient improvement was found but only in the fit statistics of an item. Although problems with rating scale response categories may be associated with mul-

tidimensionality, this is probably not the correct explanation here because no improvement was observed in the model fit following the explorative post hoc combination of response categories (29).

It can be concluded that issues with dimensioning occurred because the items did not function together to define the latent variable. In Kaipper et al.'s study, item statistics that did not fit the model and disordered thresholds were also observed; subsequently, seven items were omitted from the state scale, and eight were omitted from the trait scale. When the scales were re-analyzed, it was found that all of the Rasch analysis statistics met the unidimensionality assumption (19,35).

The item-person map of the scales in our study illustrated that although the items were reasonably well distributed, some individuals cannot be measured as reliably as most of the other respondents when using this set of items. The reason for this is that the items were either too intense or not intense enough for these individuals. The item-person map presents the difficulty levels of the STAI items concerning the ability measures of the sample on the same measurement continuum. By analyzing the difference between the average person and item measures, targeting can be assessed (29). A difference of 0 indicates perfect targeting. As the difference between the person and item average measures increases, items become more mistargeted to the sample (28).

In the current study, the structure of the scale was examined by Rasch analysis and CFA, and it was explored whether it provided the one-dimensional conjecture. Rasch-based PCA, item fit analysis, and other analyzes were used to assess the unidimensional structure of the STAI scales. Evidence of unidimensionality is not achieved for the original state and trait scales. To confirm these observations, CFA was conducted by investigating the dimensionality of the STAI, and the results were obtained in the same way. However, researchers and clinicians must be cautious in the use and interpretation of the STAI scales. Further studies should be conducted to determine if a reduction and/or regrouping of items on the two scales can produce more valid and interpretable measures.

Consequently, it is critical to use CFA together with modern psychometric methods such as Rasch analysis in the evaluation of scale structure. Statistics obtained with this method allow the confirmation of the scale

structure and the pruning of the scale items without losing data by omitting duplicated items or items that do not fit the underlying structure.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### Editing Service

This manuscript is edited and revised for spelling, grammar, clarity, consistency, and correctness by Scribendi Inc. (ESL Academic Editing Service).

## REFERENCES

1. Reckase M. Multidimensional item response theory: Statistics for Social and Behavioral Sciences. New York, US: Springer; 2009.
2. Brown TA. Confirmatory factor analysis for applied research. New York, US: Guilford Publications; 2014.
3. Brown TA, Moore MT. Confirmatory factor analysis. In: Hoyle RH, editor. Handbook of structural equation modeling. New York, US: Guilford Publications, 2012; p. 361-79.
4. Bryant FB, Yarnold PR. Principal-components analysis and exploratory and confirmatory factor analysis. In: Grimm LG, Yarnold PR, eds. Reading and Understanding Multivariate Statistics. Washington DC, US: American Psychological Association, 1995; p. 99-136.
5. Thompson B. Exploratory and confirmatory factor analysis: Understanding concepts and applications. Washington DC, US: American Psychological Association; 2004.
6. Harrington D. Confirmatory factor analysis. New York, US: Oxford University Press; 2009.
7. Medvedev ON, Landhuis CE. Exploring constructs of well-being, happiness and quality of life. PeerJ. 2018;1(6):e4903.
8. Siegert RJ, Jackson DM, Tennant A, Turner-Stokes L. Factor analysis and Rasch analysis of the Zarit Burden Interview for acquired brain injury carer research. J Rehabil Med. 2010;42(4):302-9.
9. Forkmann T, Gauggel S, Spangenberg L, Brähler E, Glaesmer H. Dimensional assessment of depressive severity in the elderly general population: psychometric evaluation of the PHQ-9 using Rasch Analysis. J Affect Disord. 2013;148(2):323-30.
10. Wardenaar KJ, van Veen T, Giltay EJ, den Hollander-Gijsman M, Penninx BW, Zitman FG. The structure and



- dimensionality of the Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (IDS-SR) in patients with depressive disorders and healthy controls. *J Affect Disord.* 2010;125(1):146-54.
11. DeVellis RF. Classical test theory. *Med Care.* 2006;44(11):50-S9.
  12. Spielberger CD. State-Trait anxiety inventory. Wiley Online Library; 2010.
  13. Oner N, Le Compte A. Durumluk-Surekli kaygı envanteri el kitabı. İstanbul: Boğaziçi Yayınları; 1985.
  14. Franchignoni F, Mora G, Giordano A, Volanti P, Chiò A. Evidence of multidimensionality in the ALSFRS-R Scale: a critical appraisal on its measurement properties using Rasch analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1340-5.
  15. Wilson M. Constructing measures: An item response modeling approach. Mahwah, J: Lawrence Erlbaum Associates; 2005.
  16. Brodin U, Fors U, Laksov KB. The application of Item Response Theory on a teaching strategy profile questionnaire. *BMC Med Educ.* 2010;10(1):14.
  17. Zheng X, Rabe-Hesketh S. Estimating parameters of dichotomous and ordinal item response models with gllamm. *Stata J.* 2007;7(3):313-33.
  18. Allen DD. Validity and reliability of the movement ability measure: a self-report instrument proposed for assessing movement across diagnoses and ability levels. *Phys Ther.* 2007;87(7):899-916.
  19. Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MPL, da Silva Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *J Psychosom Res.* 2010;68(3):223-33.
  20. Hagell P, Nilsson MH. The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): Is it a unidimensional construct? *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(4):205-14.
  21. Tennant A, Pallant J. Unidimensionality matters!(A tale of two Smiths?). *Rasch measurement transactions* 2006;20(1):1048-51.
  22. Andrich D, Sheridan B, Luo G. RUMM 2030 Version 5.4 for windows. RUMM Laboratory Pty Ltd. 2012:21.
  23. IBM SPSS Amos Campus Edition Academic Authorized, Version 25.0., IBM Corp., Armonk, NY; 2012.
  24. Ashley L, Smith AB, Keding A, Jones H, Velikova G, Wright P. Psychometric evaluation of the Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R) in cancer patients: Confirmatory factor analysis and Rasch analysis. *J Psychosom Res.* 2013;75(6):556-62.
  25. Franchignoni F, Giordano A, Sartorio F, Vercelli S, Pascariello B, Ferriero G. Suggestions for refinement of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure (DASH): a factor analysis and Rasch validation study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(9):1370-7.
  26. GORTON III GE, Stout JL, Bagley AM, Bevans K, Novacheck TF, Tucker CA. Gillette Functional Assessment Questionnaire 22-item skill set: factor and Rasch analyses. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(3):250-5.
  27. Delgado AR., Prieto G., Burin DI. Constructing three emotion knowledge tests from the invariant measurement approach. *PeerJ.* 2017;13(5):e3755.
  28. Aplin T, Chien CW, Gustafsson L. Initial validation of the dimensions of home measure. *Aust Occup Ther J.* 2016;63(1):47-56.
  29. Hendriks J, Fyfe S, Styles I, Skinner SR, Merriman G. Scale construction utilising the Rasch unidimensional measurement model: A measurement of adolescent attitudes towards abortion. *Australas Med J.* 2012;5(5):251-261.
  30. Smith AB, Fallowfield LJ, Stark DP, Velikova G, Jenkins V. A Rasch and confirmatory factor analysis of the General Health Questionnaire (GHQ)-12. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8(1):45.
  31. Lin C-Y, Broström A, Nilsen P, Griffiths MD, Pakpour AH. Psychometric validation of the Bergen Social Media Addiction Scale using classic test theory and Rasch models. *Journal of Behavioral Addictions.* 2017;6(4):620-9.
  32. Smith Jr EV. Understanding Rasch measurement: Detecting and evaluating the impact of multidimensionality using item fit statistics and principal component analysis of residuals. *J Appl Meas.* 2002;3(2):205-31.
  33. Hsiao Y-Y, Shih C-L, Yu W-H, Hsieh C-H, Hsieh C-L. Examining unidimensionality and improving reliability for the eight subscales of the SF-36 in opioid-dependent patients using Rasch analysis. *Qual Life Res.* 2015;24(2):279-85.
  34. Lin C-Y, Yang S-C, Lai W-W, Su W-C, Wang J-D. Rasch models suggested the satisfactory psychometric properties of the World Health Organization Quality of Life-Brief among lung cancer patients. *Journal of Health Psychology* 2017;22(4):397-408.
  35. Chang K-C, Wang J-D, Tang H-P, Cheng C-M, Lin C-Y. Psychometric evaluation using Rasch analysis of the WHOQOL-BREF in heroin-dependent people undergoing methadone maintenance treatment: further item validation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014;3 (12):148.
  36. Pallant JF, Tennant A. An introduction to the Rasch measurement model: an example using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Br J Clin Psychol.* 2007;46(1):1-18.
  37. Tomak L, Midik O. Primary principles in developing scale with Rasch analysis: Portfolio anxiety assessment. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(10):1296-303.

# Evaluation of risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati risk faktörlerinin değerlendirilmesi

## Abstract

**Aim:** Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a serious condition in neonates and is associated with neuromuscular dysfunction and death. In this study, we aimed to investigate potential risk factors for neonatal HIE.

**Methods:** A retrospective case-control study was conducted on infants admitted to our neonatal intensive care unit between 2015 and 2020. Infants born at  $\geq 36$  weeks of gestation and diagnosed with HIE were included in the case group. For each case, 4 gestational age-matched infants without HIE were selected and included in the control group. The groups were compared in terms of maternal demographic characteristics, pregnancy characteristics, and birth-related factors.

**Results:** The study included 75 infants with HIE and 300 controls. Nulliparity, history of antenatal care, medical complications during pregnancy, prolonged difficult birth, abnormal fetal heart rate, mode of delivery, and acute birth complications were found to be significantly associated with HIE in univariate analysis. In multivariate logistic analysis, the lack of antenatal care, abnormal fetal heart rate (FHR), and acute birth complication were the strongest factors associated with neonatal HIE.

**Conclusion:** Our findings demonstrated that the lack of antenatal care, abnormal FHR, and acute birth complications were risk factors for the development of HIE. Ensuring that pregnant women receive adequate antenatal care and applying necessary obstetric measures may help to reduce the HIE incidence.

**Keywords:** hypoxic ischemic encephalopathy; newborn; risk factors

## Öz

**Amaç:** Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) yenidoğanlarda ciddi bir problem olup nöromusküler disfonksiyon ve ölümlle ilişkilidir. Bu çalışmada neonatal HİE için potansiyel risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2015-2020 yıllarında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan bebekler üzerinde retrospektif bir vaka-kontrol çalışması gerçekleştirildi. Vaka grubu  $\geq 36$  gebelik haftasında doğan ve HİE tanısı alan bebeklerden oluşturuldu. Her vaka için, HİE'si olmayan, gestasyonel yaş bakımından eşlenik 4 bebek seçildi ve kontrol grubuna dahil edildi. Gruplar maternal demografik özellikler, gebelik özellikleri ve doğumla ilgili faktörler bakımından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma 75 HİE'li bebek ve 300 kontrol içerdi. Tek değişkenli analizde nulliparite, antenatal bakım geçmişi, gebelik sırasında tıbbi komplikasyon, uzun süreli zor doğum, anormal fetal kalp hızı, doğum şekli, ve akut doğum komplikasyonları HİE ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik analizde antenatal bakım eksikliği, anormal fetal kalp hızı (FKH) ve akut doğum komplikasyonu neonatal HİE ile ilişkili en güçlü faktörler idi.

**Sonuç:** Bulgularımız antenatal bakım eksikliği, anormal FKH ve akut doğum komplikasyonlarının HİE gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Gebelerin yeterli antenatal bakım almalarını sağlamak ve gerekli obstetrik önlemleri uygulamak HİE insidansını azaltmaya yardımcı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** hipoksik iskemik ensefalopati; risk faktörleri; yenidoğan

## Nuran Ustun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University

Received/Gelis : 11.06.2021

Accepted/Kabul: 18.07.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.951203

Corresponding author/Yazisma yazarı

Nuran Üstün

İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Göztepe, Kadıköy, İstanbul, Turkey  
E-mail: nuranustun@yahoo.com

ORCID

Nuran Ustun: 0000-0003-1680-1825

## INTRODUCTION

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a serious condition in neonates and is characterized by central nervous system dysfunction in newborns after a hypoxic ischemic insult. The incidence of HIE has been reported to be 2 to 9 per 1000 live births (1). A 2008 study by the HIE Working Group of the Turkish Neonatology Society reported a HIE frequency of 2.6 per 1000 live births (2). HIE is associated with increased neonatal death and neurological disorders such as motor dysfunction, hearing loss, visual impairment, epilepsy, behavioral problems, and cerebral palsy (3,4). Therapeutic hypothermia is used as a standard treatment method in infants with moderate to severe HIE to reduce the risk of death and neurodevelopmental impairment (5,6). However, despite the use of therapeutic hypothermia, nearly half of the infants with HIE either die or survive with major disabilities (7).

Previous studies identified several prenatal and birth-related risk factors for HIE, including maternal age >35 years, nulliparity, maternal obesity, history of infertility treatment, pregnancy >41 weeks, intrauterine growth restriction, clinical chorioamnionitis, acute birth complications, and the presence of meconium and shoulder dystocia (8–13). Reported results vary depending on the characteristics of the study populations. It is important to update this information in view of the changes in population characteristics and obstetric and neonatal care over time. The identification of risk factors for HIE is fundamental in determining the preventive measures (14). Accordingly, in this study we evaluated several potential risk factors for HIE in newborns.

---

## MATERIALS AND METHODS

A retrospective case–control study was conducted on infants who were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital between January 2015 and October 2020.

The case group consisted of infants born at  $\geq 36$  weeks of gestation and diagnosed with HIE. The HIE diagnosis was made based on the American College of Obstetricians and Gynecologists criteria, including the following: pH <7.0 or base deficit >16 mmol/L on blood gas analysis within the first hour after birth, a 10-min-

ute Apgar score <5 or positive pressure ventilation for 10 minutes after delivery, and signs of encephalopathy in clinical evaluation (i.e., altered reflexes, hypotonia, lethargy, stupor or clinical seizures) (15). For each case, 4 gestational age-matched infants without HIE were selected and included in the control group. The exclusion criteria were gestational age <36 weeks or birth weight <2000 g and presence of diagnosed genetic defects, metabolic disease or major congenital anomalies.

The data used were obtained from electronic medical records and patient charts. Maternal characteristics such as age, parity, and history of antenatal care, smoking, chronic disease and medical conditions during pregnancy (gestational diabetes mellitus, preeclampsia/eclampsia, and intrauterine growth restriction) were collected. The presence of abnormal fetal heart rate (FHR) and chorioamnionitis was noted. Chorioamnionitis was defined as the presence of fever and treatment with intravenous antibiotics. Birth details (prolonged difficult birth, acute birth complications, and mode of delivery) were recorded.

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 22.0) software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Continuous variables were expressed as means and standard deviations and compared by Student's t-test. Categorical variables were expressed as numbers and frequencies and analyzed by chi-square test or Fisher's exact test. Variables with a p value <0.1 in univariate tests were entered into the multivariate stepwise binary logistic regression analysis. p<0.05 was considered statistically significant.

## Study ethics

The study protocol was approved by the Hospital Ethics Committee (2021/0242). Informed consent was obtained from the families of the included infants for all interventional procedures during the NICU admission. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

---

## RESULTS

Of the 75 infants with HIE, 44 (58.7%) were male and 31 (41.3%) were female, while of the 300 controls 151

**Table 1.** Baseline characteristics

	Case group (N=75)	Control group (N=300)	<i>p</i>
<b>Neonatal</b>			
Gestational age (week) (mean±SD) (mean±SD)	38.2±1.5	38.3±1.7	0.77
Birth weight (gr) (mean±SD)	3102±507	3165±546	0.35
Sex, n (%)			
Male	44 (58.7)	151 (50.3)	0.19
Female	31 (41.3)	149 (49.7)	
<b>Maternal</b>			
Age (year) (mean±SD)	29.2±6.4	28.3±6.7	0.23
Smoking, n (%)			
No	65 (86.7)	272 (90.7)	
Yes	10 (13.3)	28 (9.3)	0.30
Parity, n (%)			
0	26 (34.7)	70 (23.3)	
≥1	49 (65.3)	230 (76.7)	0.04
Chronic illness, n (%)			
No chronic illness	62 (82.7)	267 (89)	
Thyroid disorders	4 (5.3)	12 (4)	
Hypertension	3 (4)	6 (2)	
Preexisting diabetes	1 (1.3)	3 (1)	
Others	5 (6.7)	12 (4)	
Chronic illness, n (%)			
No	62 (82.7)	267 (89)	
Yes	13 (17.3)	33 (11)	0.15

SD: standard deviation

**Table 2.** Pregnancy-related characteristics

	Case group (N=75)	Control group (N=300)	<i>p</i>
<b>Antenatal care, n (%)</b>			
Received	42 (56)	224 (74.7)	
Not received	33 (44)	76 (25.3)	0.001
<b>Medical complication during pregnancy, n (%)</b>			
No complication	63 (84)	276 (92)	
Preeclampsia/eclampsia	6 (8)	6 (2)	
Gestational diabetes	3 (4)	12 (4)	
Fetal growth restriction	3 (4)	6 (2)	
<b>Medical complication during pregnancy, n (%)</b>			
No	63 (84)	276 (92)	
Yes	12 (16)	24 (8)	0.03

(50.3%) were male and 149 (49.7%) were female. The case and control groups were similar in terms of maternal age and history of smoking and chronic diseases. The mothers of the infants with HIE had a higher rate of nulliparity than those of the controls (34.7% vs. 23.3%,  $p=0.04$ ) (Table 1).

Compared to the control group, the case group had a significantly lower rate of antenatal care (56% vs. 74.7%,  $p=0.001$ ). Any medical complication during pregnancy was observed more frequently in the case group (16% vs. 8%,  $p=0.03$ ). However, the groups did not differ in terms of subgroups of medical complications (Table 2).

Table 3. Delivery-related characteristics

	Case group (N=75)	Control group (N=300)	<i>p</i>
<b>Fetal heart rate, n (%)</b>			
Normal	55 (73.3)	281 (93.7)	
Abnormal	20 (26.7)	19 (5.3)	<0.001
<b>Acute birth complication diagnosis, n (%)</b>			
Enwrapped cord	8 (10.7)	2 (0.7)	
Cord prolapse	5 (6.7)	0 (0)	
Abruptio placentae	5 (6.7)	0 (0)	
Maternal collapse	4 (5.3)	0 (0)	
<b>Acute birth complication, n (%)</b>			
No	53 (70.7)	298 (99.3)	
Yes	22 (29.3)	2 (0.7)	<0.001
<b>Prolonged difficult birth, n (%)</b>			
No	57 (76)	280 (93.3)	
Yes	18 (24)	20 (6.7)	<0.001
<b>Chorioamnionitis, n (%)</b>			
No	73 (97.3)	297 (99)	
Yes	2 (2.7)	3 (1)	0.26
<b>Mode of delivery, n (%)</b>			
Spontaneous vaginal	23 (30.6)	135 (45)	
Operative vaginal	2 (2.3)	0 (0)	
Elective cesarean	0 (0)	157 (52.3)	
Acute cesarean	50 (66.7)	8 (2.7)	
<b>Mode of delivery-categories, n (%)</b>			
Spontaneous vaginal delivery	23 (30.6)	135 (45)	
Other	52 (69.3)	165 (55)	0.02

Table 4. The multivariate logistic regression analysis of risk factors for HIE

Parameter	OR <sup>a</sup> (95% CI)	<i>p</i>
No antenatal care	2.67 (1.14–6.28)	0.02
Abnormal FHR	3.46 (1.52–7.87)	0.003
Acute birth complication <sup>b</sup>	34.03 (7.32–158.28)	<0.001

FHR: fetal heart rate; HIE: hypoxic ischemic encephalopathy

<sup>a</sup> Adjusted for nulliparity, medical complication during pregnancy, prolonged birth, and mode of delivery.

<sup>b</sup> Enwrapped cord, cord prolapse, abruptio placentae, and maternal collapse.

In terms of birth-related characteristics, the case group was more likely to have prolonged difficult birth (24% vs. 6.7%,  $p<0.001$ ), abnormal FHR (26.7% vs. 5.3%,  $p<0.001$ ), and any acute birth complication (29.3% vs. 0.7%,  $p<0.001$ ). The rate of chorioamnionitis was similar in the groups. Of the infants with HIE, 66.7% were delivered by cesarean section, 30.6% spontaneous vaginal delivery, and 2.7% instrumental vaginal delivery. In comparison, of the controls 45% were delivered by spontaneous vaginal delivery and 65% cesarean delivery (Table 3).

Stepwise logistic regression analysis showed that the lack of antenatal care (OR 2.67, 95% CI 1.14–6.28,  $p=0.02$ ), abnormal FHR (OR 3.46, 95% CI 1.52–7.87,  $p=0.003$ ), and acute birth complication (OR 34.03, 95% CI 7.32–158.28,  $p<0.001$ ) were significantly associated with HIE development (Table 4).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Despite all the advances in neonatal care, HIE continues to be one of the most important causes of neonatal



tal morbidity and mortality. Many maternal, fetal, and delivery-related factors can affect the development of HIE. In this retrospective case-control study, we found that the lack of antenatal care, abnormal FHR, and acute birth complications were significantly associated with an increased risk of neonatal HIE.

Antenatal follow-up during pregnancy is extremely important in preventing risks and guiding delivery. High-quality antenatal care improves maternal health and promotes positive pregnancy outcomes. There is a well-established association between lack of antenatal care and adverse neonatal outcomes (16-18). Mundhra et al. (16) found a higher incidence of meconium-stained amniotic fluid, birth asphyxia, perinatal death, low birth weight, and 5-minute Apgar scores <7 in babies of mothers who did not receive antenatal care. In our case group, the rate of benefiting from antenatal care was 56%, which was comparable to the rate of 43.2% reported in a recent study by Gumus et al. (18). In a recent systematic review, inadequate antenatal care, young maternal age (<20 years), low levels of maternal education, non-hospital delivery, maternal hypertension, and anemia were reported as the most important maternal risk factors for birth asphyxia (19). In our study, multivariate analysis showed that the lack of antenatal care was related to an approximately 2.7-fold increased risk of HIE. We did not find a significant relationship between maternal age and medical conditions during pregnancy and the HIE risk. This can be attributed to the sample size and patient characteristics in our study.

In previous studies, nulliparity (20) and male sex (21,22) were found to be associated with birth asphyxia. It has been suggested that nulliparous women are at risk of prolonged second stage of labor, which leads to low Apgar scores and birth asphyxia (23). Although our case group had a higher percentage of nulliparous women, prolonged birth, and male infants, we did not observe a significant association between these factors and neurological injury. Some factors with a possible association with HIE, such as parity and sex, are not modifiable, but it is important to identify and consider them in risk evaluations.

FHR monitoring is common in current practice. Several studies reported a relationship between patterns of FHR and neonatal HIE and neurological outcomes (24,25). On the other hand, Graham et al. (26)

reported that FHR was a poor predictor of cerebral palsy. In our study, abnormal FHR was significantly associated with an increased risk of HIE. Abnormal FHR is difficult to prevent, but it is critical to detect it and take immediate action.

In the present study, there were acute birth complications in a substantial portion of the case group, which was consistent with previous reports (8-13). In a cohort study of 36,086 pregnant women, Lundgren et al. (12) found that an acute obstetric event at birth was the most important factor for HIE. In a case-control study by Torbenson et al. (13), acute events including maternal collapse, cord prolapse, placental abruption, and amniotic fluid embolism were found to be significantly associated with HIE. These findings point to the necessity of regular training on acute obstetric conditions. While some sentinel obstetric events are unavoidable, prompt recognition and appropriate action can affect neonatal outcomes. Draycott et al. (14) reported decreased rates of HIE after the implementation of obstetric emergency training. In addition, Siasakos et al. (27) reported improved outcomes, such as less admission to the NICU and higher 5-minute Apgar scores, after the introduction of simulation training on management of cord prolapse. These studies show that outcomes of unavoidable emergencies can be improved by training.

Previous studies reported that chorioamnionitis and intrapartum fever were associated with HIE development (28). However, we found no significant difference between our case and control groups in terms of chorioamnionitis. This can be explained by diagnostic differences and our patient characteristics. In our case group, emergency cesarean section was the most common mode of delivery (66.7%), followed by spontaneous vaginal delivery (30.6%). There were only two cases of instrumental (use of vacuum or forceps) delivery. While Zulfikar et al. (29) reported a higher rate of birth asphyxia in cesarean delivery, Kiyani et al. (30) found that the mode of delivery was respectively vaginal, emergency cesarean, and instrumental delivery in 43%, 32%, and 23.4% of cases with birth asphyxia. In our study, multivariate analysis showed no significant association between mode of delivery and HIE development. This might be due to the considerably high rate of elective cesarean delivery in the control group.

Larger studies can be useful to explain the relationship between mode of delivery and risk of HIE.

Finally, the main limitations of our study include the retrospective design, the small sample size from a single center, and the risk analysis regardless of HIE severity despite the difference in risk of long-term neurological damage. Being a matched case-control study and including many possible factors for HIE are the strengths of our study.

In conclusion, our findings demonstrated that the lack of antenatal care, abnormal FHR, and acute birth complications were risk factors for the development of HIE. To reduce adverse pregnancy and neonatal outcomes, it should be ensured that pregnant women receive adequate antenatal care. Effective obstetric precautions should be taken by trained personnel during delivery to reduce the damage associated with acute birth complications. In the presence of abnormal FHR, deliveries should take place under close supervision. In addition, for intervention without delay, there should be sufficient personnel trained in neonatal resuscitation at the time of delivery.

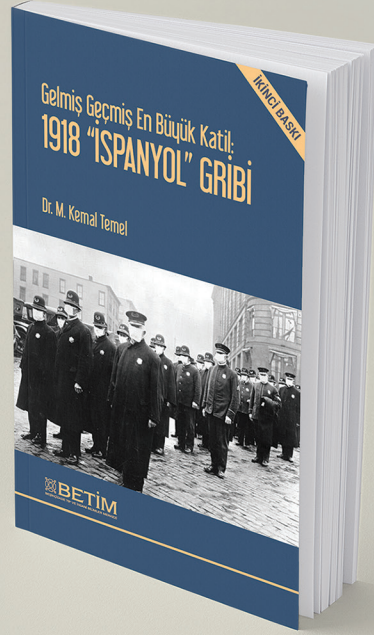
#### Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

#### REFERENCES

- Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013;74:50–72.
- Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg*. 2008;51:123–9.
- Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*. 2003;361:736–42.
- Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, Dixon G, Watson L, Keogh JM, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:293–8.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxia encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361:1349–58.
- Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017. Update *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F346–58.
- Shankaran S, Natarajan G, Chalak L, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR. Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD neonatal research network contribution to the field. *Semin Perinatol*. 2016;40:385–90.
- Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2013;132:e952–9.
- Parker SJ, Kuzniewicz M, Niki H, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. *J Pediatr*. 2018;203:163–9.
- Hayes BC, McGarvey C, Mulvany S, Kennedy J, Geary MP, Matthews TG, et al. A case-control study of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn infants at >36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:29.e1–19.
- Locatelli A, Incerti M, Paterlini G, Doria V, Consonni S, Provero C, et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. *Am J Perinatol*. 2010;27:649–54.
- Lundgren C, Brudin L, Wanby AS, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1595–601.
- Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, Colby CE, el-Nashar SA, Gostout BS, et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):415.
- Draycott T, Sibanda T, Owen L, Akande V, Winter C, Reading S, et al. Does training in obstetric emergencies improve neonatal outcome?. *BJOG*. 2006;113:177–82.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. *Obstet Gynecol*. 2004;103:780–1.
- Mundhra R, Singh AS, Agarwal M, Kumar R. Utilization of antenatal care and its influence on fetal-maternal outcome: a tertiary care experience. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2013;2(4):600–6.

17. Aslam HM, Saleem S, Afzal R, Iqbal U, Saleem SM, Shaikh MWA, et al. Risk factors of birth asphyxia. *Ital J Pediatr.* 2014;40:94.
18. Gumus H, Demir A. An evaluation of risk factors in cases of perinatal asphyxia. *J Clin Exp Invest.* 2021;12(1):em00763.
19. Igboanugo S, Chen A, Mielke JG. Maternal risk factors for birth asphyxia in low-resource communities. A systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(8):1039–55.
20. Peebles PJ, Duello TM, Eickhoff JC, McAdams RM. Antenatal and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2020;40:63–9.
21. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:74–8.
22. Rossi AC, Prefumo F. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review with meta-analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(6):410–7.
23. Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, Sundaram R, Lu Z, Hoffman MK. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2014;124:57–67.
24. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1996;334:613–8.
25. Michaeli J, Srebnik N, Zilberstein Z, Rotem R, Bin-Nun A, Grisaru-Granovsky S. Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(2):409–17.
26. Graham EM, Adami RR, McKenney SL, Jennings JM, Burd I, Witter FR. Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:507–13.
27. Siassakos D, Hasafa Z, Sibanda T, Fox R, Donald F, Winter C, et al. Retrospective cohort study of diagnosis-delivery interval with umbilical cord prolapse: the effect of team training. *BJOG.* 2009;116:1089–96.
28. Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, Sánchez PJ, Leveno KJ, Chalak LF. Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):155.e1–6.
29. Zulfiqar R, Naeemullah S. Severity of hypoxic ischaemic encephalopathy in neonates with birth asphyxia. *J Rawal Med Coll.* 2007;11:18–22.
30. Kiyani AN, Khushdil A, Ehsan A. Perinatal factors leading to birth asphyxia among term newborns in a tertiary care hospital. *Iran J Pediatr.* 2014;24:637–42.



# Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İSPANYOL" GRIBİ

İKİNCİ BASKI

Dr. M. Kemal Temel

Grip, her yıl olağan bölgesel grip salgınları sırasında dünya genelinde yaklaşık 500.000 ölüme yol açmasına karşın, yaşlılar ve kronik hastalar gibi gruplar dışında genellikle hafif seyreden bir hastalık olduğundan, bugüne dek pek önemsenmemiştir. Daha seyrek görülen küresel grip salgınları, yani grip pandemileri sırasında ise, çok daha büyük kayıplar kaydedilmektedir. Kayıtlı tarihte onlarca grip pandemisi gerçekleşmiş olduğu bilinmektedir ve bunların en şiddetlisi olan 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, bir yıldan kısa süre içinde 40 ila 100 (ortalama 50) milyon insanı ölüme götürmüştür. Üstelik en ağır seyrettiği grup, sıra dışı bir biçimde sağlıklı genç yetişkinler olmuştur. Çok sarsıcı sosyal, demografik ve ekonomik sonuçları nedeniyle 1918 "İspanyol" gribi pandemisi, sağlık otoritelerince solunum yoluyla yayılan salgınlar için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilegelmiştir. Sürmekte olan COVID-19 pandemisi sırasında bu kıyas ve ikaz, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da yapılmıştır.

Yabancı dillerdeki eserlere karşın, bu yıkıcı pandemiyi ele alan Türkçe çalışmalar oldukça az sayıdadır. İlk 2015 yılında yayımlanmış olan *Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 "İspanyol" Gribi*, kapsamlı bir araştırmanın ardından bu konudaki başlıca bilgi ve belgeleri Türkçe literatüre kazandırmayı amaçlayan bir ilk eserdir. Kitapta pandeminin köken, neden ve sonuçlarına; morbidite, mortalite ve üç dalgalı seyrine; Birinci Dünya Savaşı ile ilişkisine; genel küresel yayılımına ve bölgesel farklılıklarına; klinik semptom ve karakteristiklerine; dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu'nda pandemiye karşı alınan önlemlere; yabancı kaynaklardan hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili bildirim, anekdot ve gözlemlere; Osmanlı basınından hastalığın semptomları, seyri, payitaht İstanbul'a gelişi, hasta istatistikleri ile ilgili haberlere ve de yerli doktorların açıklama, karşılaştırma ve otopsi bulgularına yer verilmiştir. Ayrıca, gribin de yeni koronavirüs hastalığının da solunumsal salgın hastalıklar olması paydasında, genişletilmiş ikinci baskı güncel COVID-19 pandemisi ile mukayeseler de içermektedir.

BETİM KİTAPLIĞI

# Different types of dyslipidemia in type 2 diabetes and the associated factors

## Tip 2 diyabette farklı dislipidemi türleri ve ilişkili faktörler

### Abstract

**Aim:** Diabetes and dyslipidemia are common diseases that can be seen together. In this study, we aimed to investigate factors affecting the type of dyslipidemia in diabetic patients.

**Methods:** The cross-sectional study included a total of 596 patients with type 2 diabetes who visited the outpatient diabetes clinic of the Istanbul Medeniyet University between January 2017 and December 2019. Patient laboratory, clinical, and sociodemographic data were retrieved from medical records.

**Results:** Of all patients, 52% were diagnosed with hypercholesterolemia (total cholesterol  $\geq 200$  mg/dL) and 56.4% had a history of hypertriglyceridemia. Four hundred and forty-four (74%) patients had abnormal low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels ( $\geq 100$  mg/dL). Eighty percent of the female patients and 67.4% of the male patients had abnormal LDL-C levels, and the difference between the two sexes was statistically significant ( $p < 0.001$ ). Triglyceride levels were higher in the patients with a hemoglobin A1c (HbA1c) level  $\geq 7\%$  ( $p < 0.001$ ). Smokers had significantly higher levels of LDL-C ( $p = 0.03$ ) and lower levels of high-density lipoprotein cholesterol ( $p = 0.038$ ) than non-smokers. The mean body mass index was higher for the group of non-smokers than for the smokers ( $p < 0.001$ ). The rates of hypertriglyceridemia and obesity were significantly higher in patients with hypertension than in those without ( $p = 0.036$  and  $p = 0.013$ , respectively).

**Conclusion:** Dyslipidemia is common in diabetic patients, especially women. A complete examination of the patient should include the consideration of conditions associated with dyslipidemia.

**Keywords:** diabetes; dyslipidemia; hypercholesterolemia; hypertriglyceridemia

### Öz

**Amaç:** Diyabet ve dislipidemi birlikte görülebilen yaygın hastalıklardır. Bu çalışmada diyabet hastalarında görülen dislipidemi tipini etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Kesitsel araştırmamız Ocak 2017–Aralık 2019 döneminde İstanbul Medeniyet Üniversitesi'nin diyabet polikliniğine başvuran toplam 596 tip 2 diyabetli hasta içerdi. Hastaların laboratuvar, klinik ve sosyodemografik verileri tıbbi kayıtlardan elde edildi.

**Bulgular:** Hastaların %52'si hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dL) tanısı almıştı ve %56,4'ünde hipertrigliseridemi öyküsü vardı. Dört yüz kırk dört (%74) hastada anormal düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (DYL-K) seviyeleri ( $\geq 100$  mg/dL) görüldü. DYL-K düzeyi kadınların %80'inde, erkeklerin %67,4'ünde anormaldi ve iki cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi  $\geq 7\%$  olan hastalarda trigliserit düzeyleri daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Sigara içmeyenlere kıyasla, sigara içenlerde DYL-K seviyeleri anlamlı biçimde daha yüksek ( $p = 0,03$ ), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri ise anlamlı biçimde daha düşüktü ( $p = 0,038$ ). Sigara içenlere kıyasla sigara içmeyen hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla, hipertrigliseridemi ve obezite oranları hipertansiyonlu hastalarda anlamlı biçimde daha yüksekti (sırasıyla  $p = 0,036$  ve  $p = 0,013$ ).

**Sonuç:** Dislipidemi diyabetik hastalarda, özellikle kadınlarda yaygındır. Yapılacak bütüncül incelemelerde dislipidemi ile ilişkili durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** dislipidemi; diyabet; hiperkolesterolemi; hipertrigliseridemi

Mirac Vural Keskinler<sup>1</sup>,  
Aytekin Oguz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Istanbul  
Medeniyet University

Received/Geliş : 17.04.2021  
Accepted/Kabul: 31.07.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.918697

Corresponding author/Yazışma yazarı

Mirac Vural Keskinler

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İstanbul, Turkey  
E-mail: miracvural@hotmail.com

ORCID

M. Vural Keskinler: 0000-0003-4863-9666  
Aytekin Oguz: 0000-0002-2595-5167



## INTRODUCTION

Hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity, smoking and family history, and microalbuminuria are among the leading causes of cardiovascular diseases (1,2). The significance of dyslipidemia in cardiovascular diseases has been stated in large international studies, such as the INTERHEART and INTERSTROKE studies (3,4). Coronary artery disease is 2 to 4 times more common in individuals with diabetes than in non-diabetic individuals, and the risk is even greater in the coexistence of dyslipidemia and diabetes (5). The PROCAM study found that levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were slightly higher in hypertensive men and diabetic women, while rates of elevated triglycerides were higher in all hypertensive and diabetic patients, regardless of sex. High-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) has been found to be low in diabetic and hypertensive women (6). In this study, we aimed to investigate factors affecting the type of dyslipidemia in diabetic patients.

---

## MATERIALS AND METHODS

### Sample selection

The cross-sectional study included a total of 596 patients with type 2 diabetes (T2D) who visited the outpatient diabetes clinic of the Istanbul Medeniyet University between January 2017 and December 2019. The patient laboratory, clinical, and socio-demographic data were retrieved from the medical records. These included data on patient age and sex, levels of hemoglobin A1c (HbA1c), HDL-C, LDL-C, total cholesterol (TC) and triglyceride (TG), body mass index (BMI), waist circumference, and history of smoking and hypertension. Patients with type 1 diabetes, under the age of 18 years, and with incomplete records were excluded. The T2D diagnosis was made based on an HbA1c level >6.5% (7). An HbA1c level >7% was defined as poorly controlled T2D.

### Measurements

The TG, TC, HDL-C and LDL-C levels were measured using an Architect c8000 analyzer (Abbott Diagnostics, Illinois, USA). Our laboratory is not accredited, but it is a registered public laboratory under the supervision of the Ministry of Health, operating according to the "Quality Standards in Health".

Cholesterol can be determined by chemical methods or enzymatically. These methods are either direct or indirect. In direct methods, serum or plasma is used directly. Direct methods are preferred as they are simpler and applicable to autoanalysis. Triglycerides are determined using a commercial kit based on enzymatic methods. In our study, we used commercial kits for the lipid tests. HbA1c was assessed by high-performance liquid chromatography using a Primus high-performance liquid chromatography device. The dyslipidemia definitions were made according to the European Society of Cardiology dyslipidemia guidelines (8): hypercholesterolemia (TC  $\geq$ 200 mg/dL), hypertriglyceridemia (TG  $\geq$ 150 mg/dL), low HDL-C ( $\leq$ 40 mg/dL in males,  $\leq$ 50 mg/dL in females), and high LDL-C ( $\geq$ 100 mg/dL). BMI was calculated by dividing the participant's weight (kg) by the square of the height (m<sup>2</sup>). A BMI <25 kg/m<sup>2</sup> was defined as normal weight, 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> overweight, and  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> obese.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the 2007 version of the Number Cruncher Statistical System (Utah, USA). Normality of the data was checked using histograms and the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Intergroup comparisons were made using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U tests. Intervernacular correlations were tested by Pearson's and Spearman's correlation analyses. The Bonferroni test and one-way analysis of variance were used to compare normally distributed parameters between three or more groups. Pearson's chi-square test, the Fisher–Freeman–Halton test, and Fisher's exact test were used for qualitative analysis.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Study ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of the Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital (2020/0772). After written informed consent was obtained from all participants, the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

---

## RESULTS

Of the 596 patients included, 261 were male (43.8%) and 335 were female (56.2%). The mean patient age

**Table 1.** Patient sociodemographic characteristics, anthropometric measurements, and serum lipid profiles (N=596)

	Mean±SD (min.-max.)
Age (year)	60.72±10.28 (23–88)
Height (cm)	162.98±9.30 (142–192)
Weight (kg)	82.99±13.77 (53–133)
Waist circumference (cm)	101.75±11.19 (58–150)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.33±5.21 (17–52)
HbA1c (%)	8.79±2.24 (5.5–17.8)
TG (mg/dL)	182.03±112.823 (45–1420)
HDL-C (mg/dL)	42.95±11.80 (11–105)
LDL-C (mg/dL)	128.13±39.44 (46–402)

BMI: body mass index; HbA1c: hemoglobin A1c; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; max.: maximum; min.: minimum; SD: standard deviation; TG: triglyceride

was 60.72±10.2 years (61.42±10.1 years in females, 59.8±10.4 years in males). The mean HbA1c level for all patients was 8.89±3.3%. Patient sociodemographic, anthropometric, and biochemical characteristics are summarized in Table 1.

Table 2 presents the rates of different types of dyslipidemia in male and female patients. Of all patients, 52% were diagnosed with hypercholesterolemia with a TC level ≥200 mg/dL and 56.4% were diagnosed with hypertriglyceridemia. Four hundred and forty-

four (74%) patients had abnormally elevated LDL-C levels (≥100 mg/dL). Two hundred and sixty-eight (80%) of the female patients and 176 (67.4%) of the male patients had abnormal LDL-C levels, and the difference between the two sexes was statistically significant (p<0.001). The HDL-C level was below 50 mg/dL in 62.1% of the male patients and below 40 mg/dL in 65.7% of the female patients. No significant difference was found between the two sexes in terms of levels of abdominal obesity and abnormal triglyceride (p=0.966 and p=0.619, respectively).

Table 3 presents the prevalence of types of dyslipidemia according to glycemic control status. The participants were divided into 2 categories based on their HbA1c levels: patients with an HbA1c level <7.0% and those with an HbA1c level ≥7%. The triglyceride levels were significantly higher in the latter group than in the first group (p<0.001).

The participants were also divided into 3 groups according to smoking status: Smokers, Non-smokers, and Ex-smokers. Smokers had significantly higher LDL-C and lower HDL-C levels than Non-smokers (p=0.03 and p=0.038, respectively). Non-smokers had higher BMIs than smokers (p<0.001). While Non-smokers had a higher rate of obesity than Smokers, the number of overweight patients was greater in Smokers (Table 4).

**Table 2.** The prevalence of types of dyslipidemia in male (n=261) and female (n=335) patients, shown in n (%)

	Total	Males	Females	p
Triglyceride (mg/dL)				
<150	260 (43.6)	120 (46)	140 (41.8)	0.619
≥150	336 (56.4)	141 (54)	195 (58.2)	
LDL-C (mg/dL)				
<100	152 (26)	85 (32.6)	67 (20)	<0.001
≥100	444 (74)	176 (67.4)	268 (80)	
Low HDL-C				
Yes	382 (64.1)	162 (62.1)	220 (65.7)	<0.001
No	214 (35.9)	99 (37.9)	115 (34.3)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
<25	53 (8.2)	34 (13)	19 (4.5)	<0.001
25–29.9	216 (36)	121 (46.4)	95 (28.7)	
≥30	327 (54.8)	106 (40.6)	221 (66.8)	
TC (mg/dL)				
<200	283 (48)	153 (58.6)	130 (38.8)	<0.001
≥200	313 (52)	108 (41.4)	205 (61.2)	
Abdominal obesity				
No	58 (9.7)	52 (19.9)	6 (1.8)	0.966
Yes	538 (90.3)	209 (80.1)	329 (98.2)	

BMI: body mass index; HbA1c: hemoglobin A1c; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; TC: total cholesterol

In the comparison of diabetic patients with and without hypertension, the rates of hypertriglyceridemia and obesity were found to be higher in the hypertensive diabetic patients ( $p=0.036$  and  $p=0.013$ , respectively) (Table 5).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

Of all participants, 74% had a LDL-C level  $\geq 100$  mg/dL, and this abnormal lipid profile was present in 8 out of every 10 women. One of the most important studies showing that dyslipidemia is common in women is the UKPDS study (9), where the fasting plasma lipoproteins and lipids of men and women were compared for the diagnosis of T2D and lipid concentrations were determined for age and sex differentiation. The impact of T2D on the levels of plasma lipids and lipoproteins was determined to be greater in female patients than in male patients. This might help to understand why women have a greater cardiovascular risk than men.

In other studies, the effect of diabetes on dyslipidemia was shown more clearly by way of comparison to non-diabetic control groups. In our study, there was no control group and all of our patients were diabetic. There was no difference between the male and female

**Table 3.** The prevalence of types of dyslipidemia in patients with an HbA1c level  $<7\%$  ( $n=148$ ) and  $\geq 7\%$  ( $n=448$ ), shown in n (%)

	HbA1c $<7\%$	HbA1c $\geq 7\%$	<i>p</i>
Triglyceride (mg/dL)			<b><math>&lt;0.001</math></b>
<150	83 (32)	177 (68)	
$\geq 150$	65 (19.3)	271 (80.7)	
LDL-C (mg/dL)			0.355
<100	42 (27.6)	110 (72.4)	
$\geq 100$	106 (24)	338 (76)	
Low HDL-C			0.446
Yes	91 (23.9)	291 (76.1)	
No	57 (26.6)	157 (73.3)	
TC (mg/dL)			0.142
<200	78 (37.6)	205 (72.4)	
$\geq 200$	70 (22.3)	243 (77.7)	
Abdominal obesity			0.848
No	15 (25.9)	43 (74.1)	
Yes	133 (24.7)	405 (75.3)	
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )			0.333
<25	15 (30.7)	34 (69.3)	
25–29.9	58 (26.9)	158 (73.1)	
$\geq 30$	74 (22.6)	253 (77.3)	

BMI: body mass index; HbA1c: hemoglobin A1c; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; TC: total cholesterol

patients in terms of triglyceride levels. Obesity was found to be more common in the group of female patients. This finding is consistent with results of the UKPDS study, in which the mean BMI was determined

**Table 4.** The prevalence of types of dyslipidemia in smokers ( $n=94$ ), non-smokers ( $n=496$ ), and ex-smokers ( $n=6$ ), shown in n (%)

	Smokers	Non-smokers	Ex-smokers	<i>p</i>
Triglyceride (mg/dL)				0.512
<150	40 (42.6)	216 (43.5)	4 (66.7)	
$\geq 150$	54 (57.4)	280 (56.5)	2 (33.3)	
LDL-C (mg/dL)				0.037
<100	16 (17)	136 (27.4)	0	
$\geq 100$	78 (83)	360 (72.6)	6 (100)	
Low HDL-C				0.038
Yes	64 (68.1)	317 (63.9)	1 (16.7)	
No	30 (31.9)	179 (36.1)	5 (83.3)	
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )				$<0.001$
<25	16 (17.2)	35 (6.5)	1 (16.7)	
25–29.9	45 (48.4)	169 (34.3)	2 (33.3)	
$\geq 30$	32 (34.4)	292 (59.2)	3 (50)	
TC (mg/dL)				0.151
<200	36 (38.3)	244 (49.2)	3 (50)	
$\geq 200$	58 (61.7)	252 (50.8)	3 (50)	
Abdominal obesity				0.066
No	79 (84)	453 (91.3)	0	
Yes	15 (16)	43 (8.7)	6 (100)	
HbA1c				0.101
$<7\%$	17 (18.1)	128 (25.8)	3 (50)	
$\geq 7\%$	77 (81.9)	368 (74.2)	3 (50)	

BMI: body mass index; HbA1c: hemoglobin A1c; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; TC: total cholesterol

**Table 5.** The prevalence of types of dyslipidemia in patients with (n=197) and without (n=399) hypertension, shown in n (%)

	Hypertension +	Hypertension -	p
Triglyceride (mg/dL)			
<150	74 (37.6)	186 (46.6)	0.036
≥150	123 (62.4)	213 (53.4)	
LDL-C (mg/dL)			
<100	56 (28.4)	96 (24.1)	0.25
≥100	141 (71.6)	303 (75.9)	
Low HDL-C			
Yes	134 (68)	248 (62.2)	0.16
No	63 (32)	151 (37.8)	
TC (mg/dL)			
<200	96 (48.7)	187 (46.9)	0.66
≥200	101 (51.3)	212 (53.1)	
Abdominal obesity			
No	183 (92.9)	355 (89)	0.12
Yes	14 (7.1)	44 (11)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
<25	11 (5.6)	38 (9.6)	0.013
25-29.9	61 (30.8)	157 (39.3)	
≥30	124 (63.6)	204 (51.1)	
HbA1c			
<7%	47 (23.9)	101 (25.3)	0.69
≥7%	150 (76.1)	298 (74.7)	

BMI: body mass index; HbA1c: hemoglobin A1c; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; TC: total cholesterol

as 28.3 kg/m<sup>2</sup> for men and 30.8 kg/m<sup>2</sup> for women (9). Also, the fact that 7 out of every 10 women were obese in that study indicates that obesity has gradually increased over the years.

A large-scale meta-analysis conducted in Turkey reported a very high prevalence of MetS, especially in women, finding that 1 in every 4 men and 1 in every 3 women had MetS (10). The PURE study, where individuals of low and high socioeconomic status selected from the seven geographical regions of Turkey were followed up for 12 years, also reported that abdominal obesity, low HDL-C levels, high blood pressure, and dysglycemia were more common in women than in men (11).

We also investigated the effect of diabetes regulation on the type of dyslipidemia. Other than elevated triglyceride levels, no significant difference was found between the two groups. Shahwan et al. observed that impaired blood glucose regulation was associated with LDL-C and TG elevation, particularly with the rate of exceeding the LDL-C upper limit of 130 mg/dL (12).

In the present study, smokers had significantly higher LDL-C and lower HDL-C levels than non-

smokers. This might be due to a general neglect of personal health and low rate of statin use. A striking finding was that the rate of obesity was significantly lower in the group of smokers than in the non-smokers. The relationship observed between smoking and LDL-C in our study was not seen in a study including 2160 Chinese men.

Also, we determined that TG levels were significantly higher and HDL-C levels were lower in the group of smokers than in the non-smokers and the ex-smokers. However, there was no significant difference among the smokers, non-smokers, and ex-smokers in terms of levels of TC, LDL-C, apolipoprotein B (ApoB), and lipoprotein(a). Surprisingly, another study found that, compared to light smokers, the ApoB levels of very heavy smokers were more commonly abnormal although their LDL-C values were more commonly within the normal range (13).

In our study, high triglyceride levels and obesity were significantly more prevalent in the patients with hypertension than in those without. Hypertension, obesity, dyslipidemia, and diabetes are interrelated comorbidities. For example, it has been shown in the NHANES study that obese patients are 2 times more likely to have dyslipidemia and 4.8 times more likely to have hypertension compared to normal-weight patients. Therefore, the answer to the question of whether dyslipidemia occurs in hypertensive patients or hypertension occurs in dyslipidemic patients is unclear (14).

The main limitations of our study include the lack of a control group and the retrospective design. Although they were socioeconomically heterogeneous, the use of a sample consisting of patients presenting to the outpatient diabetes clinic of a university hospital may be considered another limitation in terms of patient perspectives. Similar studies conducted in Turkey have often been conducted in tertiary and university hospitals and rarely in primary healthcare settings, which affects the nature of the data obtained from patients in Turkey. Accordingly, a comparison with foreign data would not be very useful in terms of evaluating patient perceptions and follow-up quality.

In conclusion, dyslipidemia is quite common in diabetes, especially in diabetic women. It is clear that this is related to abdominal obesity, among other reasons. The treatment processes in diabetic patients should in-

clude careful assessments of lifestyle and dyslipidemia status as well.

### Acknowledgements

The authors thank Ms. Kübra Öztürk for her help with the statistics.

### Conflict of interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. The World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269–76.
3. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75.
5. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007;120(3):8–12.
6. Phillips GB. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med*. 1978;65(1):7–11.
7. The American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):14–31.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
9. UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1683–7.
10. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2018;46(7):591–601.
11. Oğuz A, Kılıçkap M, Güleç S, Altuntaş Y, Karşıdağ K, Temizhan A, et al. Risk of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: results of a population-based prospective cohort study (PURE Turkey). *Anatol J Cardiol*. 2020;24(3):192–200.
12. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli S. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2387–92.
13. Tan XJ, Jiao GP, Ren YJ, Gao XR, Ding Y, Wang XR, et al. Relationship between smoking and dyslipidemia in western Chinese elderly males. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(3):159–63.
14. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000;8(9):605–19.



# Does the use of betahistine dihydrochloride affect positional nystagmus?\*

Betahistin dihidroklorür kullanımı pozisyonel nistagmusu etkiler mi?

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the effect of betahistine dihydrochloride (BD) use on positional nystagmus as an objective criterion for the diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV).

**Methods:** The retrospective study included 59 patients (15 males, 44 females) who were aged between 18 and 80 years and referred with suspected BPPV to the otorhinolaryngology clinic of the Istanbul Training and Research Hospital. Only patients who had no central pathology on oculomotor tests were included. Of the patients included, those not using BD were classified as Group I and those using BD medication (24 mg/day) within the last 48 hours as Group II. The positional nystagmus latency, duration, and slow-phase velocity (SPV) values were compared using videonystagmography.

**Results:** There was no significant difference between the two groups in terms of oculomotor gains ( $p>0.05$ ). While there was no difference between the two groups in terms of positional nystagmus latency and SPV values, nystagmus duration was found to be significantly longer in Group II.

**Conclusion:** Although the BD use appears to prolong the duration of nystagmus in BPPV, it does not affect the other parameters of nystagmus, including SPV, and the prolonged duration is still within normal limits. Positional nystagmus can be investigated in patients with a history of suspected BPPV and BD prescription.

**Keywords:** benign paroxysmal positional vertigo; betahistine; nystagmus

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada betahistin dihidroklorür (BD) kullanımının benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) tanısında objektif kriter olan pozisyonel nistagmus üzerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Retrospektif çalışmamız yaşları 18–80 yıl aralığında değişen ve BPPV şüphesiyle İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin kulak-burun-boğaz polikliniğine yönlendirilen 59 (15 erkek, 44 kadın) hasta içerdi. Çalışmaya yalnızca okülomotor testlerde santral patoloji görülmeyen hastalar dahil edildi. Dahil edilen hastalardan BD kullanmayanlar Grup I, son 48 saat içinde BD grubu ilaç (24 mg/gün) kullananlar ise Grup II olarak tasnif edildi. Pozisyonel nistagmus latans, süre ve yavaş faz hızı (YFH) değerleri videonistagmografi kullanılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İki grup arasında okülomotor kazançlar bakımından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Yine iki grup arasında pozisyonel nistagmus latans ve YFH değerleri açısından fark saptanmazken nistagmus süresi Grup II'de anlamlı olarak daha uzun bulundu.

**Sonuç:** BD kullanımı BPPV'de pozisyonel nistagmus süresini uzatıyor gibi görünse de YFH dahil diğer nistagmus parametrelerini etkilememektedir ve süredeki uzama halen normal sınırlar içindedir. BPPV şüphesi ve BD reçeteleme öyküsü olan hastalarda pozisyonel nistagmus araştırılabilir.

**Anahtar sözcükler:** benign paroksizmal pozisyonel vertigo; betahistin; nistagmus

Beyza Aslan<sup>1</sup>, Hasan Demirhan<sup>2</sup>,  
Ilknur Yasak<sup>3</sup>, Ozgur Yigit<sup>3</sup>,  
Yildirim Ahmet Bayazit<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of  
Otorhinolaryngology, Audiology  
and Speech Disorders, Faculty of  
Medicine, Ege University

<sup>2</sup> Department of  
Otorhinolaryngology, Medipol  
Mega University Hospital

<sup>3</sup> Department of  
Otorhinolaryngology, Istanbul  
Training and Research Hospital

Received/Geliş : 15.02.2021

Accepted/Kabul: 12.10.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.880003

Corresponding author/Yazışma yazarı

Beyza Aslan

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık  
Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz  
Anabilim Dalı, Odyoloji ve Konuşma  
Bozuklukları Birimi, İzmir, Turkey  
E-mail: byz.aslan@hotmail.com.tr

ORCID

Beyza Aslan: 0000-0003-3650-182X  
Hasan Demirhan: 0000-0002-2047-0881  
Ilknur Yasak: 0000-0002-0035-5173  
Ozgur Yigit: 0000-0003-1731-3233  
Y. Ahmet Bayazit: 0000-0002-3887-4569

\* This study was presented at the 40<sup>th</sup> Turkish National Congress of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, held on 7–11 November 2018 in Antalya, Turkey.

## INTRODUCTION

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common peripheral vestibular disorders and usually seen in the 5<sup>th</sup> to 7<sup>th</sup> decades of life (1,2). BPPV is considered to result from migration of otoconia into the semicircular canals (canalolithiasis) or attachment of otoconia to the cupula (cupulolithiasis) (3).

The diagnosis is made by history and positional maneuvers, during which appearance of nystagmus is an important finding (3). In positioning tests, abnormal vestibulo-ocular reflexes (VORs) can manifest as nystagmus. The characteristic features depend on the affected canal and the posterior semicircular canal is the most commonly involved canal in BPPV (4).

Nystagmus is defined as involuntary, rhythmic, oscillating movement of the eyes (5), often consisting of a mixture of slow and fast movements (6). VORs, which serve to stabilize the line of sight in space during head movements, constitute the slow phase of nystagmus (6), with eye movements at almost the same speed but in the opposite direction. The direction and degree of the slow phase of nystagmus induced by positional testing are important in the diagnosis of BPPV (7).

Histamine analogues such as betahistine dihydrochloride (BD) have been widely used in the treatment of peripheral vestibular disorders (8–10). Betahistine interacts with histamine receptors to reduce histamine-induced stimuli at the level of the vestibular nuclei and reduce the discharge of hair cells in the ampulla of the semicircular canals (11,12).

Betahistine acts as a presynaptic antagonist of the H3 receptor and a weak postsynaptic agonist of the H1 receptor. It is considered to facilitate microcirculation of the labyrinth and decrease endolymphatic pressure (13,14). There have been previous reports of betahistine use despite the fact that BPPV is treated with maneuvers rather than medications (15,16). However, its effect on positional nystagmus, which is an objective criterion for the diagnosis of BPPV, remains unknown (15,16). Therefore, in this study we aimed to investigate the effect of BD use on positional nystagmus.

## MATERIALS AND METHODS

The BPPV diagnosis was made based on medical history, neuro-otologic examination, and use of posi-

tional maneuvers. There was no patient with recurrent BPPV, central nervous system pathology, or peripheral vestibular disorder except BPPV.

The patients were divided into two groups. Group I (n=37) consisted of the patients not using BD and Group 2 (n=22) consisted of those treated with BD (24 mg/day) within the last 48 hours.

Anterior- and posterior-canal BPPV were diagnosed with the Dix–Hallpike maneuver while lateral-canal BPPV was diagnosed with the supine roll test. The latency, duration and maximum slow-phase velocity (SPV) values during the positional maneuvers were recorded with videonystagmography (VNG) using the VisualEyes tool (Micromedical Technologies, Chatham, IL, USA), performed on initial admission. A SPV >4°/s for horizontal canals and >7°/s for vertical canals was considered normal.

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 15.0) software (IBM Inc., USA). The independent samples t-test and one-way analysis of variance with Bonferroni corrections were used in the intergroup comparisons of VNG recordings.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Study ethics

The study protocol was approved by the ethical committee of the Istanbul Training and Research Hospital (2017/1063). Written informed consent was obtained from all patients.

## RESULTS

The mean patient age was  $54 \pm 16$  (range: 18–80) years. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and sex ( $p > 0.05$ ). The vertical component was dominant in 71.5% and 100% of the patients with posterior- and anterior-canal BPPV, respectively. Nystagmus was geotropic in all cases of lateral-canal BPPV. No difference was found between the two groups in terms of nystagmus latency, SPV, and oculomotor test values other than nystagmus duration ( $p > 0.05$  for all comparisons), which was significantly longer in Group 2 ( $p = 0.04$ ) (Table 1).

**Table 1.** Comparison of patients with and without betahistine use (24 mg/day)

	Age (year)	Latency (sec) (mean±SD)	Duration (sec) (mean±SD)	Maximum SPV (mean±SD)
<b>Betahistine (-)</b>	54.8±15.9	4.3±2.5	35.6±22.4	29.1±26.7
<b>Betahistine (+)</b>	52.3±15.9	5.3±3.6	49.5±28.4	21.5±18.1
<b>p</b>	0.55	0.21	0.04	0.24

SD: standard deviation; sec: second; SPV: slow-phase velocity

**Table 2.** Canal-based comparison of the values

Canal	Number	Latency (sec) (Mean±SD)	Duration (sec) (Mean±SD)	Maximum SPV (mean±SD)
<b>Posterior</b>	38	5.3±3.3	41±25.5	31.3±24.4
<b>Lateral</b>	8	3.5±1.8	35.6±21.4	10.6±6.6
<b>Anterior</b>	13	3.6±1.5	43.8±28	20.8±25.1
<b>p</b>	0.46	0.77	0.05	0.05

SD: standard deviation; sec: second; SPV: slow-phase velocity

Unlike the latency values ( $p>0.05$ ), the duration and maximum SPV values for the dominant component of nystagmus significantly differed between the affected canals ( $p=0.05$  for both comparisons) (Table 2). Finally, a positive correlation was found between nystagmus SPV and patient age ( $p=0.01$ ).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

The latency, duration, direction, and degree of nystagmus induced by positional maneuvers are helpful for recording BPPV-related parameters objectively (7). In general, nystagmus latency is 5 to 20 seconds (1), and in our study we found for the first time that betahistine use had no significant effect on nystagmus latency in BPPV. Similarly, nystagmus duration is around 60 seconds after provocation in BPPV (1), and in our study nystagmus duration was still within normal limits although it was significantly increased by betahistine use.

It is considered that betahistine facilitates vestibular compensation through upregulation of histamine turnover and H3 receptor antagonism-mediated histamine release (8,17). Also, betahistine might have a vestibular suppressant effect via histamine receptors, despite the presence of contradictory reports (17,18). It was suggested that betahistine reduced nystagmus duration in healthy people and prolonged durations were attributed to the suppression of central fixation by betahistine use (16), although those assessments

were performed by caloric stimulation of the lateral semicircular canals.

Currently, SPV is considered the most reliable parameter for nystagmus assessment (7,17). A decreased VOR gain during high-frequency rotations could be attributed to the action of betahistine on H3 receptors in the vestibular nuclei (19). In contrast to the low-frequency lateral canal stimulation with caloric testing, the SPV values of the vertical canals are usually high due to the ampullopetal flow (20).

Increased SPVs were reported in patients with Meniere’s disease who were treated with betahistine (17). However, it seems that there is no relation between high doses of betahistine and nystagmus duration and SPV (21). In our study, conducted on patients with BPPV, it was found that betahistine use had no significant effect on SPV.

Also, we found a positive correlation between SPV values and patient age. This might be due to age-related alterations in the structure of otoconia, which contains an organic core made of calcium carbonate and glycosylated proteins in a gelatinous matrix with filament crosslinkers (22). In the elderly, the weakening or breakdown of the connecting filaments leads to degeneration in otoconia (23). This can be supported by the increased incidence of BPPV in women with osteoporosis (14, 23).

In conclusion, although betahistine use appears to lead to longer durations of nystagmus in BPPV, it does

not affect the other parameters, including SPV, and the prolonged duration is still within normal limits. In the light of these objective data, positional nystagmus could be investigated in patients with a history of suspected BPPV and prescribed use of betahistine.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

- Bhattarcharya N, Gubbels SP, Schwartz SR, Edlow JA, el-Kashlan H, Fife T, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156:1–47.
- Parnes LS, Agrawal SK. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ.* 2003;169:681–93.
- Fernandez PN, Lopez MM, Huarte RM. Vestibulo-ocular reflex in patients with superior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Acta Otolaryngol.* 2014;134:485–90.
- Lopez-Escamez JA, Molina MI, Gamiz MJ. Anterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo and positional downbeating nystagmus. *Am J Otolaryngol.* 2006;27:173–8.
- Papageorgiou E, McLean RJ, Gottlob I. Nystagmus in childhood. *Pediatr Neonatol.* 2014;55:341–51.
- Bronstein AM, Patel M, Arshad Q. A brief review of the clinical anatomy of the vestibular-ocular connections—how much do we know?. *Eye.* 2015;29:163–70.
- von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2015;25:105–17.
- Alcocer RR, Rodríguez JGL, Romero AN, Nuñez JLC, Montoya VR, Deschamps JJ, et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2015;135:1205–11.
- Dolatabadi AA, Larimi SR, Safaie A. Oral piracetam vs betahistine in outpatient management of peripheral vertigo: a randomized clinical trial. *Arch Acad Emerg Med.* 2019;7(1):e9.
- Chen ZP, Zhang XY, Peng SY, Yang ZQ, Wang YB, Zhang YX, et al. Histamine H1 receptor contributes to vestibular compensation. *J Neurosci.* 2019;39:420–33.
- Dutia MB. Betahistine, vestibular function and compensation: in vitro studies of vestibular function and plasticity. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;544:11–4.
- Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs.* 2001;15:853–70.
- Lamm K, Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO<sub>2</sub> and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hear Res.* 2000;141:199–219.
- Laurikainen E, Miller JF, Pyykkö I. Betahistine effects on cochlear blood flow: from the laboratory to the clinic. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;544:5–7.
- Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Benign paroxysmal positional vertigo: a study of two manoeuvres with and without betahistine. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25:107–12.
- Oosterveld WJ. Effect of betahistine dihydrochloride on induced vestibular nystagmus: a double blind study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1987;12:131–5.
- Kıroğlu M, Dağkırın M, Özdemir S, Sürmelioğlu Ö, Tarkan Ö. The effects of betahistine and dimenhydrinate on caloric test parameters; slow-phase velocity of nystagmus. *J Int Adv Otol.* 2014;10:68–71.
- Yabe T, de Waele C, Serafin M, Vibert N, Arrang JM, Mühlethaler M, et al. Medial vestibular nucleus in the guinea-pig: histaminergic receptors. II. An in vitro study. *Exp Brain Res.* 1993;93:249–58.
- Kingma H, Bonink M, Meulenbroeks A, Konijnenberg H. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind, placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngol.* 1997;117:641–6.
- Honrubia V, House M. Mechanism of posterior semicircular canal stimulation in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:234–40.
- Cullen JR, Hall SJ, Allen RH. Effect of betahistine dihydrochloride compared with cinnarizine on induced vestibular nystagmus. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1989;14:485–7.
- Lins U, Farina M, Kurc M, Riordana G, Thalmann I, Thalmann I. The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix. *J Struct Biol.* 2000;131:67–78.
- Jang YS, Hwang CH, Shin JY, Bae WY, Kim LS. Age-related changes on the morphology of the otoconia. *Laryngoscope.* 2006;116:996–1001.

# Covid-19 pandemisinde genel hastane acil servisine başvuran intihar girişimlerinin incelenmesi

Investigation of suicide attempts presented to the general hospital emergency service during the Covid-19 pandemic

## Öz

**Amaç:** Çalışmanın amacı Covid-19 pandemisinde genel hastane acil servisine başvuran intihar girişimlerini sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından incelemektir.

**Yöntem:** Çalışma, 01 Şubat 2021- 31 Temmuz 2021 tarihleri arasında genel hastane acil servisine intihar girişimi ile başvuran hastaların geriye dönük tıbbi kayıtları incelenerek yapılmıştır.

**Bulgular:** İntihar girişimi ile başvuran 94 hastanın %59,4'ü kadın, %34'ü çalışmayan, %52,1'i bekârdır. Hastaların yaş ortalaması 35.11±14.19'dur. Hastaların 36'sı daha önce intihar girişiminde bulunmuştur. İlaç doz aşımı (%86,2) en sık kullanılan intihar yöntemidir. Bunu kendini kesme (%12,8) ve sıçan zehri (%1,1) takip eder. Başvuranların çoğu (%58,5) psikiyatri poliklinik takibi ile taburcu edilmiş, %27,6'sı psikiyatri servisine yatırılmış, %13,3'ü psikiyatrik tedaviyi reddetmiştir. En sık başvuran yaş grubu 25-34 (%41,5)'tür. Vakaların yarısından fazlasının (%54,3) daha önce psikiyatrik öyküsü bulunmamaktadır. Kadın ve erkek hastalar arasında psikiyatrik tanı varlığı, önceki girişim sayısı, kullanılan yöntem ve değerlendirme sonrası psikiyatri servisine yatış gereksinimi açısından fark yoktur.

**Sonuç:** Çalışmada Covid-19 döneminde intihar girişimlerinin cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, kullanılan yöntem ve girişim sayısı açısından pandemi öncesi döneme göre literatürden farklılık göstermediği görüldü. Ancak mevcut örneklemimizde yaş aralığı daha yüksekti ve daha önce psikiyatrik öyküsü olmayan daha fazla hasta vardı. Bu bulgular Covid-19 pandemisi döneminde ruh sağlığı hizmetlerine erişimin kolaylaştırılmasının önemini ortaya koymaktadır.

**Anahtar sözcükler:** acil servis; Covid-19; intihar

## Abstract

**Aim:** The aim of the present study is to examine the sociodemographic and clinical characteristics of suicide attempts presenting to the general hospital emergency service during the Covid-19 pandemic.

**Methods:** The study was conducted by examining the medical records of patients who presented to the general hospital emergency department with a suicide attempt between February 01, 2021 and July 31, 2021.

**Results:** Out of 94 patients presented with suicide attempt, 59.4% were female, 34.0% were unemployed, 52.1% were single with a mean age of 35.11±14.19. Among the patients, 36 had suicide attempt(s) before. Drug overdose (86.2%) was the most common method used, followed by self-cutting (12.8%) and ingestion of rat poison (1.1%). Majority (58.5%) were discharged with psychiatric outpatient follow-up, 27.6% were admitted to psychiatric unit, 13.8% refused psychiatric treatment. The most common age group was 25-34 years (41.5%). More than half of the cases (54.3%) had no previous psychiatric history. Between male and female patients, there was no difference in terms of presence of psychiatric diagnosis, the number of previous attempts, the method used, and the need for admission to psychiatric ward following assessment.

**Conclusion:** In the present study, it was observed that suicide attempts in the Covid-19 period did not differ from the literature from the pre-pandemic period regarding gender, marital status, employment status, the method used and number of attempts. However, in the current sample the age range was higher and there were more patients with no previous psychiatric history. These findings reveal the importance of facilitating access to mental health services during the pandemic period.

**Keywords:** Covid-19; emergency service; suicide

Rümeysa Yeni Elbay<sup>1</sup>,  
Fatma Nur Erol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University

Geliş/Received : 28.11.2021  
Kabul/Accepted: 15.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1029391

Yazışma yazarı/Corresponding author  
Rümeysa Yeni Elbay

İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın  
Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Göztepe,  
Kadıköy, İstanbul, Türkiye  
E-posta: drumeysa@gmail.com

## ORCID

Rümeysa Yeni Elbay: 0000-0002-1211-3542  
Fatma Nur Erol: 0000 0003 3984 5476



## GİRİŞ

Latince kelime anlamı “kendini öldürmek” (sui-cide) olan intihar, kişinin hayatına son verme isteğini ifade eden ölümcül bir eylem olarak kabul edilir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 700.000’den fazla kişi intihar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). Bu nedenle intihar davranışı, önemli bir halk sağlığı sorunudur ve ruh sağlığı çalışanları için birinci dereceden müdahaleyi gerektiren acil bir durumdur. İntihar davranışı,, zorlu yaşam koşullarına tepki veren normal kişilerden ağır ruhsal bozukluğu olan hastalara kadar geniş bir yelpazede görülebilmektedir (3).

Yaklaşık iki yıldır devam eden süreç; maske, mesafe, karantina, eğitim ve çalışma düzenlerindeki birçok yaşam biçimi değişikliği ve ayrıca ölümcül olabilen Covid-19 enfeksiyonu kapma riskinin depresyon, anksiyete (4), öfke, travma sonrası stres bozukluğu (5) gibi birçok ruh sağlığı sorununa neden olduğunu ve önümüzdeki dönemde psikiyatrik problemlerin toplum sağlığı açısından daha büyük önem taşıyacağını göstermektedir (6,7). 2021 yılında toplam 31 çalışma ile yapılan bir metaanaliz sonuçlarına göre Covid-19 hastalarında depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu prevalansında artış görülmüştür (8,9). Pandemi süreçleri, çeşitli ruh sağlığı sorunları ortaya çıkarmakta ya da var olan sorunların artmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla bu dönemlerde ruh sağlığı hizmetlerine erişim ve hizmeti sürdürmede yaşanan zorlukların ortadan kaldırılması ayrıca dikkat gerektirmektedir. SARS pandemisi sürecinde yapılan çalışmalar, psikiyatrik mortalite nedenlerinden olan intiharın anlamlı düzeyde artmış olduğunu göstermiştir (10). Avustralya’da Covid-19 pandemisinin öncesi ve sonrasında acil servis başvurularını inceleyen bir çalışma, pandemi döneminde intihar girişimi nedeniyle yapılan başvurularda anlamlı düzeyde artış olduğuna vurgu yapmıştır (11). Japon toplumunda yapılan başka bir araştırmada intihar oranlarının pandemi döneminde özellikle kadın ve ergenlerde arttığı belirtilmiştir (12). Ayrıca pandemiin ekonomik etkileri nedeniyle intihar riskinin artacağına dair uyarılar da yapılmaktadır (13).

Bu çalışmanın amacı, Covid-19 pandemisi döneminde giderek artmakta olan intihar vakalarının genel hastane aciline başvurularını Türkiye özelinde sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 01 Şubat 2021- 31 Temmuz 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi acil servisine intihar girişimi ile başvuran hastaların geriye dönük kayıtları incelenerek yapılmıştır. İncelemede yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, psikiyatrik tanı, intihar girişim sayısı ve yöntemi değişkenleri ele alınmıştır. Çalışma, üniversite etik kurulu onayı ve il sağlık müdürlüğü izinleri çerçevesinde gerçekleştirilmiştir (2021/0449-08.09.2021).

## İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, ABD)’ın 20.0 sürümü kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

## BULGULAR

İntihar girişimi ile başvuran 94 hastanın 56’sı (%59,4) kadın, yaş ortalaması  $35.11 \pm 14.193$ , 32’si (%34,0) çalışmıyor, 49’u (%52,1) bekâr olarak kayıtlara geçmiştir. Daha önceden nevroitik psikiyatrik tanısı olan hasta sayısı 42 (%44,7), düzenli olarak psikiyatrik ilaç kullanan hasta sayısı 39 (%41,5)’dur. Doksan dört hastanın 58’i (%61,7) ilk kez intihar girişiminde bulunmuştur. Hastaların 81’i (%86,2) girişim yöntemi olarak ilaç içmeyi tercih etmiştir. İntihar teşebbüsü ile başvuranların 55’i (%58,5) ayaktan psikiyatri poliklinik kontrol önerisi ile taburcu edilmiş, 26’sı (%27,7) kapalı psikiyatri servisine yatırılmış, 13’ü (%13,8) ise tedaviyi reddetmiştir. İntihar girişimi en sık olarak 25-34 yaş aralığında (%41,5) görülmüştür (Tablo-1).

Örneklemdaki kadın ve erkekler, intiharla ilişkili faktörler açısından karşılaştırılmıştır. Neticede kadın ve erkekler arasında psikiyatrik tanı varlığı, girişim sayısı veya yöntemi ve acil servisten ayrılış biçimi (ayaktan taburcu, kapalı servis sevki, bilinmiyor) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Vakaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Yaş (ort±SS)		35.11±14.193
Cinsiyet	Kadın	56 (%59,6)
	Erkek	38 (%40,4)
Medeni durum	Bekâr	49 (%52,1)
	Evli	30 (%31,9)
	Bilinmiyor	15 (%16,0)
Meslek	Çalışmıyor	32 (%34,0)
	Çalışıyor	27 (%28,7)
	Öğrenci	7 (%7,4)
	Bilinmiyor	28 (%29,8)
Psikiyatrik Tanı	Yok	51 (%54,3)
	Var	28 (%29,8)
	Bilinmiyor	15 (%16,0)
Girişim Sayısı	Bir kez	58 (%61,7)
	İki veya daha fazla kez	29 (%24,5)
	Bilinmiyor	13 (%13,8)
Yöntem	İlaç	81 (%86,2)
	Kesi	12 (%12,8)
	Diğer (Fare zehri)	1 (%1,1)
Acil servisten ayrılış biçimi	Ayaktan taburcu	55 (%58,5)
	Kapalı servis sevki	26 (%27,6)
	Bilinmiyor	13 (%13,8)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, en önemli psikiyatrik acillerden olan intihar girişimlerini Covid-19 pandemisinde sosyodemografik ve bazı klinik özellikler açısından incelemek ve pandemide gerçekleşen intihar girişimlerini pandemi öncesi literatürde bildirilen intihar girişimlerinin özellikleri ile karşılaştırmaktır. Bulgulara göre, intihar girişimi ile ilgili başvurular 25-34 yaş aralığında sıklıkla görülmektedir. Ayrıca başvuranların çoğunun daha önce psikiyatrik başvurularının olmadığı görülmektedir.

Çalışmada kadınların intihar girişimi nedeniyle acil servise erkeklere oranla daha sık başvurduğu saptanmıştır (%59,4). Bu sonuç, güncel veriler göz önüne alındığında literatürü destekler niteliktedir (14). İntihar girişimlerinin kadınlarda daha sık görülmesi-

ne toplumsal, kültürel, ekonomik şartlar gibi birçok değişkenin etki ettiği öne sürülmektedir (14). Pandemi sürecinde de aynı etkilerin devam etmesi, benzer sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Örnekleme, yaş grupları açısından değerlendirildiğinde en sık başvurunun 25-34 yaşları arasında olduğu görülmektedir. Literatürde ise intihar girişiminin en sık 15-24 yaş grubunda görüldüğü vurgulanmaktadır (14). Bu farklılığın başlıca sebepleri arasında pandemi 25-34 yaş grubunun sosyal ve ekonomik açıdan daha çok etkilenmesi ve bu grubun enfeksiyon riskinin daha yüksek olması sayılabilir.

Bekâr kişilerin intihar girişimi nedeniyle hastanemiz acil servisine daha sık başvurdukları görülmüştür. Bu durum, literatürdeki bilgilerle örtüşmektedir. Bekâr olmanın intihar riskini arttırdığı bilinmekte ve bu grubun daha sık intihar girişiminde bulundu-

**Tablo 2.** Kadın ve erkek vakaların intiharla ilişkili faktörler açısından karşılaştırması

Cinsiyet	Kadın	Erkek	p
<b>Psikiyatrik Tanı</b>			
Var	30	21	0.986
Yok	17	11	
Bilinmiyor	9	6	
<b>Girişim Sayısı</b>			
Bir kez	32	26	0.262
İki veya daha fazla kez	17	6	
Bilinmiyor	7	6	
<b>Yöntem</b>			
İlaç	47	34	0.503
Kesi	8	4	
Diğer (Fare zehri)	1	0	
<b>Acil servisten ayrılış biçimi</b>			
Ayaktan taburcu	34	21	0.848
Kapalı servis sevki	15	11	
Bilinmiyor	7	6	

ğu verisi çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (15). Pandemi döneminde sosyal ilişkilerin kısıtlandığı ve zaman zaman sokağa çıkma yasaklarının getirildiği göz önüne alındığında bekâr kişilerin yalnız kalma olasılıklarının yükseldiği, bu durumun intihar riskini artırdığı unutulmamalıdır.

Araştırmanın bulguları, literatürde de görüldüğü üzere bir işte çalışmayan kişilerin daha sık intihar girişiminde bulunduğuna işaret etmektedir (14). Pandemi döneminde yaşanan maddi krizlerin ve işsiz sayısının artma ihtimalinin intihar riski doğurabileceği belirtilmektedir (13). Öte yandan bu araştırmaya göre çalışan gruplarda intihar girişiminde bulunma yüzdesi (%28,7), 2013 yılında Sivas'ta yapılan bir çalışmanın verilerine (%11,3) göre daha yüksektir (16). Bu durum, pandemi döneminde çalışmak zorunda olan kişilerin Covid-19 enfeksiyonu riski ile karşı karşıya kalmaları ve ruhsal zorlanma yaşamalarıyla ilişkili olabilir.

Hastane başvurularında intihar girişimi yöntemi olarak ilaç kullanımı öne çıkmaktadır. İntihar şekli açısından yapılan geçmiş değerlendirme ve çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (17). İlaç, en kolay ulaşılabilen intihar aracı olarak görülmektedir. İlaç kullanımı, Covid-19 pandemisindeki kısıtlamalar dolayısıyla diğer pandemi dönemlerinde olduğu gibi (11) en sık tercih edilen araç olmuştur.

Çalışma verilerine göre, hastane başvurularındaki intihar girişimleri büyük çoğunlukla ilk girişimlerdir.

Genel literatür incelendiğinde benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır (14,16). Mükerrer girişimlerde başvurularının azlığı; tamamlanmış intihar girişimlerinin (ölümün gerçekleşmesi) artması ya da manipülatif intihar davranışı nedeniyle başvurunun azalması ile açıklanabilir. Öte yandan ilk başvuru oranlarının yüksek olması, tekrarlayan girişimleri önlemek için klinisyenlere imkân tanımaktadır.

İntihar teşebbüsüyle acil servise başvuran vakaların yarısından fazlasını daha önce psikiyatrik tedavi almayanlar oluşturmaktadır (%54,3). İntihar yoluyla ölen insanlar üzerine yapılan çalışmalarda, her on kişiden yaklaşık dokuzunun ölüm anında bir psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu belirtilmektedir (18). Güncel bir çalışmada bu oran, tamamlanmamış intihar girişimi vakaları için %32,3 olarak verilmiştir (19). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada pandemi sürecinde ve öncesinde 5-17 yaşları arası intihar girişimleri incelenmiş (20), psikiyatrik tedavi almayan grupta pandemi sonrası intihar girişiminde artış olduğu gözlenmiştir. 2021 yılında yapılan çalışmanın verileri, elinizdeki araştırmanın bulgularıyla örtüşmektedir. Bu durum, pandemi dönemlerinde psikiyatrik belirtilerin ortaya çıktığı, ancak ruh sağlığı hizmetlerine erişimin zorlaşması ve/veya enfeksiyon kapma korkusu gibi nedenlerin psikiyatrik başvurunun yapılamamış olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bizim verilerimiz intihar girişimi nedeniyle yapılan başvurularda kadın ve erkekler arasında psiki-

yatrik tanı varlığı, girişim sayısı, yöntem, taburculuk şekli gibi faktörler açısından farklılık olmadığını göstermektedir. İntihar girişimlerini cinsiyet açısından değerlendiren çalışmalarda erkeklerin şiddet içeren yöntemleri (örneğin kendini asma veya ateşli silah kullanma) daha çok tercih ettiği, kadınların ise daha az şiddet içeren ilaç içmeye yöneldiği vurgulanmıştır (18). Literatürden ayrılan bu bulgu, Covid-19 pandemisinin her iki cinsiyeti de benzer şekilde etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma bazı kısıtlılıklar içermektedir. Bunlar arasında çalışmanın retrospektif olması, sadece bir genel hastanede yürütüldüğü için örneklem sayısının az olması, pandemi koşulları nedeniyle acil başvurularında hastalarla yüz yüze ve uzun görüşmeler yapılamadığı için bazı değerlendirmelerin zayıf kalması sayılabilir. Bununla birlikte çalışma, bilindiği kadarıyla Covid-19 pandemisi döneminde genel hastane acil servisine başvuran intihar girişimi vakalarını inceleyen ilk çalışmadır.

Sonuç olarak dünyada önemli bir toplum ruh sağlığı sorunu olan intihar girişimleri, pandeminin sosyal, fiziksel ve ruhsal etkileri çerçevesinde ayrıca incelenmelidir. Bu çalışmayla, Covid-19 dönemindeki intihar girişimlerinin cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, girişim yöntemi ve sayısı açısından pandemi öncesindeki literatür bilgisinden farklılaşmadığı tespit edilmiştir. Ancak Covid-19 pandemisi sürecinde gerçekleşen intihar başvurularındaki yaş aralığının daha yüksek olduğu ve başvuruların çoğunun daha önce psikiyatrik öyküsünün olmadığı göze çarpmaktadır. Bu veriler, pandemi dönemlerinde ruh sağlığı hizmetlerine erişimin kolaylaştırılması gerektiğini göstermekte, hizmetlerin sürdürülebilirliğinin sağlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Covid-19'un ölümcül olabilen fiziksel etkileri ile mücadele ederken yine ölümcül olabilen ruhsal etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. İntihar girişimlerinin olası nedenlerinin pandemi özelinde incelenmesi ve önlenmesi için ileri çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirilecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### Düzenleme

Bu yazı imla, dil bilgisi, açıklık, tutarlılık ve doğruluk açısından Öğr. Gör. Önder Yaşar tarafından düzenlenmiş ve revize edilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, Sadock VA, editor. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Vols. 1-2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000.
2. Organization WH. Preventing suicide: a global imperative. Luxemburg: World Health Organization; 2014.
3. Sayıl I. Krize müdahale ve intiharı önleme. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2008.
4. Nie XD, Wang Q, Wang MN, Zhao S, Liu L, Zhu YL, et al. Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020;25(2):1-6.
5. Bo H-X, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological medicine.* 2021;51(6):1052-3.
6. Saka MC. Covid-19 ve toplum ruh sağlığı. *Klinik Psikiyatri.* 2020;23:246-7.
7. Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry.* 2020;63(1):e32.
8. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2020;Special issue:1-22.
9. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep medicine.* 2020;70:124.
10. Chan SMS, Chiu FKH, Lam CWL, Leung PYV, Conwell Y. Elderly suicide and the 2003 SARS epidemic in Hong Kong. *International J of Geriatric Psychiatry: A J of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences.* 2006;21(2):113-8.
11. Dragovic M, Pascu V, Hall T, Ingram J, Waters F. Emergency department mental health presentations before and during the COVID-19 outbreak in Western Australia. *Australasian Psychiatry.* 2020;28(6):627-31.
12. Tanaka T, Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nature Human Behaviour.* 2021;5(2):229-38.
13. Killgore WD, Cloonan SA, Taylor EC, Allbright MC, Dailley NS. Trends in suicidal ideation over the first three

- months of COVID-19 lockdowns. *Psychiatry Research*. 2020;293:113390.
14. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):133-54.
  15. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *International J of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(7):1425.
  16. Erşan EE, Kılıç Ç. Evaluation of suicide attempts referring to Sivas Numune Hospital emergency department. *Turkish J of Clinical Psychiatry*. 2013;16(2):98-109.
  17. Zalar B, Kores Plesnicar B, Zalar I, Mertik M. Suicide and suicide attempt descriptors by multimethod approach. *Psychiatria danubina*. 2018;30(3):317-22.
  18. Hawton K, Comabella CC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J of Affective Disorders*. 2013;147(1-3):17-28.
  19. Liu B-P, Qin P, Liu Y-Y, Yuan L, Gu L-X, Jia C-X. Mental disorders and suicide attempt in rural China. *Psychiatry Research*. 2018;261:190-6.
  20. Ridout KK, Alavi M, Ridout SJ, Koshy MT, Awsare S, Harris B, et al. Emergency department encounters among youth with suicidal thoughts or behaviors during the CoViD-19 pandemic. *JAMA psychiatry*. 2021;78(12):1319-28.



# Göz damlası prospektüslerinin okunabilirlik düzeyinin değerlendirilmesi

An evaluation of the readability of package inserts of eye drops

## Öz

**Amaç:** Yazılı metinlerin okuyucu tarafından ne denli anlaşılabilir olduğu okunabilirlik üzerinden ifade edilir. Bir metnin okunabilirlik düzeyi, çeşitli matematiksel formüller kullanılarak objektif biçimde ölçülebilmektedir. Bu çalışmada piyasadaki göz damlalarının prospektüslerinin okunabilirlik düzeyini tespit etmek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Toplam 75 prospektüs, Türkçe metinler için geliştirilmiş olan Ateşman ve Bezirci-Yılmaz okunabilirlik formülleriyle değerlendirildi.

**Bulgular:** Prospektüsler Ateşman okunabilirlik formülüne göre ortalama 13-15 yıl, Bezirci-Yılmaz okunabilirlik formülüne göre ise ortalama 13 yıl eğitim ile okunabilir bulundu.

**Sonuç:** Prospektüslerin ortalama olarak lisans düzeyinde eğitimle okunabilir olduğu görüldü. Gereken eğitim düzeyi, Türkiye'deki ortalama eğitim düzeyi dikkate alındığında oldukça yüksektir. Prospektüslerin ortalama eğitim düzeyi göz önünde bulundurularak yazılması, reçeteleme sırasında doktorların hastalara göz damlalarının kullanımı ve yan etkileriyle ilgili detaylı bilgi vermesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** göz damlası; okunabilirlik; prospektüs

## Abstract

**Aim:** The extent to which a written text can be understood by the reader is expressed in terms of readability. The readability level of a text can be objectively measured by the use of various mathematical formulas. In this study, we aimed to determine the readability level of package inserts of eye drops on the market.

**Methods:** A total of 75 package inserts were assessed using the Ateşman and Bezirci-Yılmaz readability formulas that had been developed for texts written in Turkish.

**Results:** The package inserts were found to be readable with an average education level of 13-15 years and 15 years according to the Ateşman readability formula and the Bezirci-Yılmaz readability formula, respectively.

**Conclusion:** On average, the package inserts were found to be readable with education at the undergraduate level. The required level of education is considerably high given the average education level in Turkey. Package inserts should be written in consideration of the average education level and physicians should provide patients with detailed information about the use and side effects of eye drops during prescription.

**Keywords:** eye drops; package inserts; readability

İbrahim Ethem Ay<sup>1</sup>,  
Yaşar Duranoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Afyonkarahisar Sandıklı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Göz hastalıkları uzmanı, Serbest Hekim

Geliş/Received : 10.09.2021  
Kabul/Accepted: 17.11.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.993863

Yazışma yazarı/Corresponding author  
İbrahim Ethem Ay

Ece Mah., Mina Sk., Demir Apt. 8/2, Sandıklı, Afyonkarahisar, Türkiye  
E-posta: ibrahimethemay@windowslive.com

## ORCID

İbrahim Ethem Ay: 0000-0002-3468-7096  
Yaşar Duranoğlu: 0000-0002-2159-8780

## GİRİŞ

Yazılı metinlerin okuyucu tarafından ne denli anlaşılabilir olduğu okunabilirlik üzerinden tanımlanır. Bir metnin okunabilirlik düzeyi, çeşitli matematiksel formüller kullanılarak objektif biçimde ölçülebilmektedir. Literatürde bilimsel metinlerin okunabilirliğini belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır (1).

Göz hastalıkları uzmanları tarafından sıklıkla tedavi edici göz damlaları reçete edilir. Bu ilaçların yan etkilerini ve kullanım şeklini yazılı bir metinden teyit etmek isteyen hastalar, eve gittikten sonra ilaç prospektüslerini okuyabilmektedir. Prospektüsü okuduktan sonra ilacını doktoruna danışmadan bırakan veya farklı dozda kullanmaya başlayan hastalar olabilmektedir.

Bu çalışmada, günümüzde kullanılan göz damlalarının prospektüslerinin okunabilirlik düzeyini ölçmek, böylece ilaç prospektüslerinin ortalama olarak hangi yaş ve eğitim düzeyine uygun olduğunu belirlemek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Okunabilirlikte cümlelerdeki kelime ve kelimelerdeki hece sayısı gibi parametreler rol oynar. Bilim dünyasında bu parametreler üzerinden geliştirilmiş ve kabul görmüş 40'tan fazla formül bulunmaktadır (2). Türkçe metinler için Ateşman ve Bezirci-Yılmaz tarafından geliştirilenler olmak üzere başlıca 2 okunabilirlik formülü mevcuttur (3,4). Bu çalışmada da bu formüller kullanılmıştır.

**Ateşman okunabilirlik formülü:** Aşağıdaki biçimde hesaplanan, 0-100 arası bir okunabilirlik puanı elde edilir. Puan yükseldikçe metnin daha kolay okunur olduğu anlaşılır (3). Yine elde edilen puan ile metnin hangi eğitim seviyesine göre okunabilir olduğu tespit edilir (Tablo 1).

Okunabilirlik puanı =  $198.825 - 40.175 \times \text{sözcük uzunluğu} (\text{toplam hece} / \text{toplam sözcük}) - 2.610 \times \text{cümle uzunluğu} (\text{toplam sözcük} / \text{toplam cümle})$

**Bezirci-Yılmaz okunabilirlik formülü:** Cümlelerin sözcük ve sözcüklerin hece sayısına göre olan aşağıdaki formül ile, metnin Türk eğitim sistemine göre okunabilirlik düzeyi tespit edilir (Tablo 2).

Okunabilirlik puanı =  $\sqrt{\text{OKS} \times ((\text{H3} \times 0,84) + (\text{H4} \times 1,5) + (\text{H5} \times 3,5) + (\text{H6} \times 26,25))}$

OKS: ortalama kelime sayısı; H3: ortalama 3 heceli sözcük sayısı; H4: ortalama 4 heceli sözcük sayısı; H5: ortalama 5 heceli sözcük sayısı; H6: ortalama 6 ve daha fazla heceli sözcük sayısı

## İlaçlar ve prospektüsler

Tüm ilaç kutularının içinde ilacın nasıl kullanılacağına, olası yan etkilerine ve ruhsat bilgilerine dair bir prospektüs formu bulunur. Hastalar bazen ilacı kullandıktan sonra kendilerinde oluşan etkileri değerlendirmek, bazen de ilacı kullanmadan evvel olası yan etkileri öğrenmek için bu formları okurlar. Prospektüsü okuyunca doktoruna danışmadan ilaç kullanmayı bırakan veya ilaç dozunu kendi kendine değiştiren hastalar olabilmektedir. Bu çalışmada piyasadaki göz damlalarından 75'i rastgele seçilmiş ve bunların prospektüslerinin okunabilirlik düzeyi tespit edilmiştir. Seçilen göz damlaları sırasıyla antiglokomatözler (n=15), antibiyotikler (n=15), steroidler ve steroid içeren kombine preparatlar (n=15), kuru göz tedavisinde kullanılan damlalar (n=15), ve nonsteroid antiinflamatuvar damlalar ile antihistaminik göz damlaları (n=15) olarak beş gruba ayrılmıştır.

## Hesaplamalar

Prospektüs formları sırasıyla elektronik ortamda *Microsoft Notepad* programına aktarılmıştır. Okunabilirlik düzeyinin etkilenmemesi için değerlendirmelerden önce prospektüslerin başlıkları ve sonlarındaki ruhsat bilgisi kısımları kaldırılmıştır. Değerlendirmelerde söz konusu formüllerin yanı sıra Bezirci-Yılmaz tarafından üretilen bilgisayar programı kullanılmıştır. Eğitim seviyesine dair küsuratlı sonuçlar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

## Çalışma etiği

Çalışma protokolü Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2021/9).

## BULGULAR

Ortalama Ateşman okunabilirlik puanı 46,8 olarak tespit edilmiştir. Buna göre prospektüslerin okunabilirlik için 13, 14 ve 15 yıl eğitim gerektirdiği görülmüştür. Ortalama Bezirci-Yılmaz okunabilirlik puanı ise 12,8

**Tablo 1.** Ateşman okunabilirlik formülüyle elde edilen puana karşılık gelen eğitim düzeyi

Puan	Eğitim düzeyi
90-100	İlkokul 4. sınıf ve altında eğitim alan biri tarafından okunabilir.
80-89	Beşinci veya 6. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
70-79	Yedinci veya 8. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
60-69	Dokuzuncu veya 10. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
50-59	On birinci veya 12. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
40-49	On üçüncü ila 15. sınıf düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
30-39	Lisans düzeyinde eğitim alan biri tarafından okunabilir.
≤29	Lisansüstü düzeyde eğitim alan biri tarafından okunabilir.

**Tablo 2.** Bezirci-Yılmaz okunabilirlik formülüyle elde edilen puan/sınıfa karşılık gelen eğitim düzeyi

Sınıf	Eğitim düzeyi
1-8	İlköğretim
9-12	Ortaöğretim (lise)
12-16	Lisans
16+	Akademik düzeyde eğitim

**Tablo 3.** Prospektüslerin Ateşman ve Bezirci-Yılmaz okunabilirlik düzeylerine göre dağılımı (N=75)

	İlköğretim (4, 5, 6, 7, 8)	Ortaöğretim (9, 10, 11, 12)	Lisans (13, 14, 15)	Akademik (+16)
Ateşman formülü	2	28	34	11
Bezirci-Yılmaz formülü	2	33	29	11

**Tablo 4.** Göz damlası grupları için ortalama okunabilirlik puanları

İlaç grupları (N=75)	Ateşman ortalama okunabilirlik puanı	Bezirci-Yılmaz ortalama okunabilirlik puanı
Steroid ve steroid kombinasyonu içeren damlalar (n=15)	41,4	14,5
Antiglokomatöz damlalar (n=15)	50,5	13,4
Nonsteroid antiinflamatuvar ve antihistaminik damlalar (n=15)	46,3	12,8
Antibiyotik damlalar (n=15)	51,5	12,1
Kuru göz damlaları (n=15)	50,0	11,3
Toplam ortalama okunabilirlik düzeyi	46,8	12,8

olarak tespit edilmiştir ve 13 yıllık eğitim gerektiğini göstermiştir.

Ateşman okunabilirlik formülüne göre 11 prospektüs 16. sınıf ve üzeri, 34 prospektüs 13., 14. ve 15. sınıf düzeyinde eğitimle okunabilir bulunmuştur. Yirmi sekiz prospektüs formu ise ortaöğretim (lise) düzeyinde eğitimle (9., 10., 11. ve 12. sınıf) okunabilir bulunmuştur. Yalnızca 2 prospektüsün ilköğretim düzeyinde eğitimle okunabilir olduğu görülmüştür.

Bezirci-Yılmaz okunabilirlik formülüne göre 11 prospektüs akademik düzeyde (+16. sınıf), 29 prospektüs lisans ve üzeri eğitimle (13., 14. ve 15. sınıf), 33

prospektüs ortaöğretim (lise) düzeyinde (9., 10., 11. ve 12. sınıf) eğitimle ve sadece 2 prospektüs ilköğretim düzeyinde (1.-8. sınıf) eğitimle okunabilir bulunmuştur (Tablo 3). Bu verilere göre, iki okunabilirlik formülü ile alınan sonuçlar birbiriyle uyumludur.

Beş prospektüs grubu arasında okunabilirlik için en çok eğitim gerektiren grup, steroid ve steroid içeren kombine göz damlaları oldu. Bezirci-Yılmaz formülüne göre bu gruptaki damlaların prospektüsleri 14,5 yıllık eğitimle okunabilir bulunurken kuru göz tedavisinde kullanılan damlalar ise 11,3 yıllık eğitimle okunabilirlik için en az eğitim gerektiren grup ola-

rak tespit edildi. Antiglokomatöz damlalar 13,4 yıl, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve antihistaminik damlalar 12,8 yıl, antibiyotik damlalar ise 12,1 yıllık eğitimle okunabilir bulundu.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İlk ciddi okunabilirlik formülü Flesch tarafından 1948 yılında geliştirilmiştir. Flesch Okuma Kolaylığı Skoru (İng. *Flesch Reading Ease Score—FRES*) hesabında kelime sayısının cümle sayısına ve hece sayısının kelime sayısına oranı kullanılmıştır (5). 1952’de cümlelerdeki kelime sayısına ve uzunluğuna göre bir metnin hangi yaş grubuna uygun olduğunu belirlemeye yönelik Gunning Fog İndeksi geliştirilmiştir (6). 1969’da ise Mclaughlin tarafından bir okunabilirlik ölçütü olarak Basit Anlaşılabilirlik Ölçütü (İng. *The Simple Measure of Gobbledygook—SMOG*), tasarlanmıştır. Bu yöntemde metnin başından, ortasından ve sonundan olmak üzere en az on cümlelik bölümler alınarak değerlendirilir, metindeki üç veya daha fazla heceden oluşan kelime sayısı hesaplanır. Matematiksel formüllerle hesaplamaların ardından Amerika Birleşik Devletleri eğitim sistemine yönelik bir okunabilirlik değeri elde edilir (7).

Türkçe metinlerin okunabilirliği ile ilgili olarak geliştirilen başlıca formüller ise Ateşman ve Bezirci-Yılmaz’inkilerdir. Ateşman’a göre Türkçedeki ortalama cümle uzunluğu 9–10 sözcük, ortalama kelime uzunluğu ise 2,6 hecedir (3). Bezirci-Yılmaz ise metindeki toplam cümle, kelime, hece, harf ve 4+ heceli kelime sayısını hesaba katar. Ayrıca kelimelerin ortalama hece sayısı tespit edilerek kelimelerin hece sayısına göre dağılım grafikleri çıkarılır. Elde edilen verilerle metnin okunabilirlik düzeyi, okuyucunun eğitim düzeyi üzerinden ifade edilir (4).

Hâlihazırda Türkçe okunabilirlik formüllerinin tıbbi metinlerde kullanımıyla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ebem ve ark., 90 ayrı intramüsküler ve intravenöz müdahaleye yönelik onam formunu, Ateşman ve Bezirci-Yılmaz’ın formülleriyle değerlendirmiştir (8). Söz konusu formların okunabilirliğinin düşük olduğu, en az 11 yıllık eğitimle okunabileceği tespit edilmiştir. Yine Ay ve ark.’ın oftalmolojik cerrahi işlemlere yönelik hasta onam formlarına dair 2021 tarihli araştırmasında, formlar Ateşman okunabilirlik

formülüne göre en azından 11 yıllık eğitimle okunabilir bulunmuştur (9).

Amerikan Tıp Birliği ve Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yapılan bir araştırmada, Flesch-Kincaid başta olmak üzere, yedi ayrı formül kullanılmıştır. Sonuçta invaziv işlemler için kullanılan onam formlarının, ortalama olarak 15. sınıf düzeyinde bir eğitimle okunabilir olduğu tespit edilmiştir. Yetişkinlerin ortalama eğitim seviyesinin 8. sınıf düzeyinde olduğu ABD’de invaziv işlemler için kullanılan onam formlarının okunabilirlik düzeyinin oldukça düşük olduğu ifade edilmiştir. İnvaziv işlemler için kullanılacak onam formlarının en azından 6. sınıf düzeyinde bir eğitimle okunabilir olması önerilmiştir (10).

Yaptığımız literatür taramasında prospektüslerin Türkçe okunabilirlik formülleriyle değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadığımızdan, bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bir ilk çalışma niteliğindedir. Hem Ateşman hem Bezirci-Yılmaz formülüyle elde edilen sonuçlara göre, incelediğimiz 75 prospektüsün okunabilmesi için ortalama 13 yıllık bir eğitim, ya da diğer ifadeyle lisans düzeyinde eğitim gerekmektedir. Türkiye’de ortalama eğitim düzeyinin 6,51 yıl olduğu düşünüldüğünde, prospektüslerin en azından 4. ve 5. sınıf seviyesine göre yazılması daha uygun olacaktır (11).

Çalışmamızın işaret ettiği bir diğer husus, göz doktorlarının reçeteleme sırasında hastalara ilaçların kullanım ve yan etkilerine dair detaylı bilgi vermesi gerektiğidir. Yeterince eğitilmiş olmayan hastalar prospektüs okuyarak doğru bilgi edinemeyebilir, ilacını doğru kullanmayabilir, ilacın etki ve yan etkilerini doğru değerlendiremeyerek ilaç bırakma kararı alabilir. Prospektüslerin daha okunabilir yazılmasıyla ve ayrıntılı hasta bilgilendirmesiyle sağlık çalışanlarının yaşayabileceği yasal sorunların da önüne geçilebilir.

Son olarak çalışmamızın limitasyonları belirtilmelidir: İncelenen metinlerde kullanılan yazı karakteri ve punto büyüklüğü dikkate alınmamıştır. Ayrıca prospektüslerin okunabilirlik düzeyi ilacı piyasaya süren firmaya göre de farklılık gösterebilir. Bu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğitim düzeyinin yanı sıra okuyucuların yaş, zihinsel durum ve görme keskinliği gibi özelliklerinin de ele alındığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

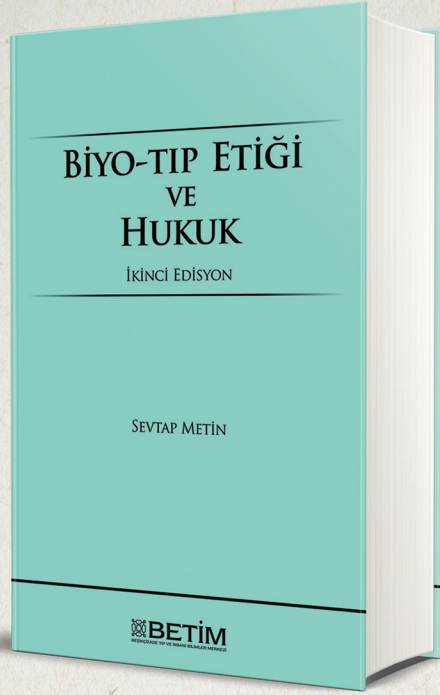
### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Goldbort R. Readable writing by scientists and researchers. *J Environ Health*. 2001;63(8):40-1 .
2. Philipson SJ, Doyle MA, Gabram SG, Nightingale C, Philipson EH. Informed consent for research: a study to evaluate readability and processability to effect change. *J Investig Med*. 1995;43(5):459-67.
3. Ateşman E. Türkçede okunabilirliğin ölçülmesi. *Dil Derg*. 1997;58:71-4.
4. Bezirci B, Yılmaz AE. Metinlerin okunabilirliğinin ölçülmesi üzerine bir yazılım kütüphanesi ve Türkçe için yeni bir okunabilirlik ölçütü. *DEÜ Fen ve Mühendislik Derg*. 2010;12(3):49-62.
5. Flesch R. A new readability yardstick. *J Appl Psychol*. 1948;32(3):221-33.
6. Walsh T, Volsko T. Readability assessment of internet-based consumer health information. *Respir Care*. 2008;53:1310-5.
7. al-Ajlan AA, al-Khalifa HS, al-Salman AS. Towards the development of an automatic readability measurements for Arabic language. In: 2008 Third International Conference on Digital Information Management. Londra: Institute of Electrical and Electronics Engineers; 2008:506-11.
8. Ebem E, Tutar MS, Yıldız M, Canitez A, Kara Ö, Kozanhan B. İntravenöz ve intramüsküler enjeksiyon bilgilendirilmiş onam formlarının okunabilirlik açısından değerlendirilmesi. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Derg*. 2019;24(2):132-6.
9. Ay IE, Doğan M. An evaluation of the comprehensibility levels of ophthalmology surgical consent forms. *Cureus*. 2021;13(7):e16639.
10. Eltorai AE, Naqvi SS, Ghanian S, Ebersson CP, Weiss APC, Born CT, ve ark. Readability of invasive procedure consent forms. *Clin Transl Sci*. 2015;8(6):830-3.
11. Yesilyurt MR, Karadeniz O, Gülel FE, Çağlar A, Uyar SGK. Türkiye'de illere göre ortalama ve beklenen okul- laşma yılı. *Pamukkale Avrasya Sosyoekonomik Çalışmalar Derg*. 2016;3(1):1-7.





## BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Bıyo-tıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği Şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlü, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görüldü. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzyılı olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı Şu an için pratiğe geçirilemese de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinemeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIğI



# Correlation of the variations in prevalence of coronavirus disease 2019 and vitamin D receptor gene polymorphisms in cohorts from 26 countries

Yirmi altı ülkeden kohortlarda koronavirüs hastalığı 2019 prevalansındaki varyasyonların vitamin D reseptör gen polimorfizmleriyle korelasyonu

## Abstract

**Aim:** This study aimed to investigate the correlation between the rates of coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevalence and mortality and the frequency of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms at the loci rs7975232 (*ApaI*), rs1544410 (*BsmI*), rs2228570 (*FokI*), and rs731236 (*TaqI*) in cohorts from 26 countries.

**Methods:** The study included the use of 26 countries where VDR gene polymorphisms at the loci rs731236 (*TaqI*), rs7975232 (*ApaI*), rs2228570 (*FokI*), and rs1544410 (*BsmI*) were determined and where the relevant frequencies of alleles in healthy populations were reported: Italy, China, Turkey, Japan, Mexico, Russia, India, Poland, Egypt, Czechia, Ethiopia, Saudi Arabia, Greece, the Netherlands, Korea, Spain, the United States, Pakistan, Nigeria, Lebanon, the Central African Republic, Finland, Iran, Tunisia, Brazil, and Croatia. The COVID-19 prevalence and mortality rates (per million population) reported for each country on 6 December 2020 were recorded.

**Results:** A significant positive correlation was found between the frequency of AA genotype of rs7975232 and the COVID-19 prevalence ( $r=0.45$ ,  $r^2=0.20$ ,  $p=0.02$ ) and mortality ( $r=0.42$ ,  $r^2=0.17$ ,  $p=0.03$ ) rates. Twenty percent of the variability in prevalence and 17% of the variability in mortality could be explained by the frequency of AA genotype. Similarly, a significant positive correlation was found between the frequency of TT genotype of rs731236 and the COVID-19 prevalence ( $r=0.42$ ,  $r^2=0.17$ ,  $p=0.03$ ) rates. Seventeen percent of the variability in prevalence could be explained by the frequency of TT genotype. The correlations between the frequency of rs1544410 and rs2228570 and the COVID-19 prevalence and mortality were not significant.

**Conclusion:** The variation in COVID-19 prevalence in the 26 populations included can be explained by the polymorphisms at the rs7975232 (*ApaI*) and rs731236 (*TaqI*) loci.

**Keywords:** coronavirus disease 2019; correlation; polymorphism; vitamin D receptor

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada 26 ülkeden kohortlarda rs7975232 (*ApaI*), rs1544410 (*BsmI*), rs2228570 (*FokI*), rs731236 (*TaqI*) lokuslarında vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmi sıklığı ile koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) prevalans ve mortalite oranları arasındaki korelasyonu araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmada rs7975232 (*ApaI*), rs2228570 (*FokI*), rs1544410 (*BsmI*) ve rs731236 (*TaqI*) lokuslarında VDR gen polimorfizmleri tanımlanmış ve sağlıklı popülasyonlarda ilgili alel frekansları bildirilmiş 26 ülke kullanıldı: İtalya, Çin, Türkiye, Japonya, Meksika, Rusya, Hindistan, Polonya, Mısır, Çekya, Etiyopya, Suudi Arabistan, Yunanistan, Hollanda, Kore, İspanya, Birleşik Devletler, Pakistan, Nijerya, Lübnan, Orta Afrika Cumhuriyeti, Finlandiya, İran, Tunus, Brezilya ve Hırvatistan. Her ülke için 6 Aralık 2020 tarihinde bildirilen COVID-19 (milyon popülasyonda) prevalans ve mortalite oranları kaydedildi.

**Bulgular:** rs7975232'nin AA genotipi sıklığı ile COVID-19 prevalans ( $r=0,45$ ;  $r^2=0,20$ ;  $p=0,02$ ) ve mortalite ( $r=0,42$ ;  $r^2=0,17$ ;  $p=0,03$ ) oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Prevalanstaki değişkenliğin %20'si ve mortalitedeki değişkenliğin %17'si AA genotipinin sıklığı ile açıklanabildi. Yine rs731236'nin TT genotipi ile COVID-19 prevalans ( $r=0,42$ ;  $r^2=0,17$ ;  $p=0,03$ ) oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Prevalanstaki değişkenliğin %17'si TT genotipinin sıklığı ile açıklanabildi. rs1544410 ve rs2228570 sıklığı ile COVID-19 prevalans ve mortalitesi arasındaki korelasyonlar anlamlı değildi.

**Sonuç:** İncelenen 26 popülasyondaki COVID-19 prevalans varyasyonları rs7975232 ve rs731236 lokuslarındaki polimorfizmler ile açıklanabilir.

**Anahtar sözcükler:** D vitamini reseptörü; korelasyon; koronavirüs hastalığı 2019; polimorfizm

## Lutfiye Karcioğlu Batur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Biruni University

Received/Geliş : 28.08.2021

Accepted/Kabul: 18.10.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.987578

Corresponding author/Yazışma yazarı

Lutfiye Karcioğlu Batur

Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Turkey  
E-mail: lbatur@biruni.edu.tr

ORCID

Lutfiye Karcioğlu Batur: 0000-0002-4803-9137

## INTRODUCTION

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has become a serious health concern worldwide (1). According to the World Health Organization (WHO) reports, the global number of confirmed cases and deaths reached 65 million and 1.5 million by 6 December 2020, respectively (2). In Turkey, more than 533 thousand cases and 14 thousand deaths were recorded by the same date (2). There have been extensive global and national attempts to develop vaccines for use against the rapid transmission of the infection. However, the severity of infection, comorbidities found in patients, and variations in the genetic background of patients result in differences in the course, progression and complications of the disease (1–4).

Vitamin D deficiency (VDD) has been linked to the risk of upper respiratory infection. With findings that vitamin D supplementation reduces this risk by about 19% (5), it is speculated that vitamin D supplementation might be beneficial for COVID-19 patients with severe VDD (4). Although the underlying mechanisms of the role of VDD in viral infections are not adequately understood, it is known that several types of tissues and cells produce 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), the active form of vitamin D, which is subsequently recognized by the vitamin D receptor (VDR). Many of the biological impacts of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> are adjusted by binding to the VDR and allowing the activation and regulation of multiple cellular pathways (6). Several reports have proposed that the signaling pathway between vitamin D and VDR may ameliorate the lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS), the main complication in COVID-19, which is regulated via several mechanisms including the reduction of cytokines and chemokines, modulation of neutrophil activity, stimulation of epithelial repair, and protection of the unity of pulmonary epithelial barrier (7,8). Based on these reports, ARDS may be provoked by VDD and diminished by the stimulation of VDR pathways in COVID-19 (4).

Various genetic polymorphisms have been implicated in the underlying mechanisms of several diseases, prevention of the spread of infections, and development of effective therapies. Single-nucleotide

polymorphisms (SNPs) are commonly suggested to play a role in the host cell invasion mechanisms of microbiological agents, disease severity, and host resistance and sensitivity (1). Severe symptoms of COVID-19 have been widely reported to be correlated with variants of genes encoding the vitamin D binding protein (VDBP), VDR, and agents of the host defense system (9,10). Recently, we reported that variations in the COVID-19 prevalence and mortality might be related to VDBP polymorphisms located at the rs7041 and rs4588 loci (10).

SNPs in genes encoding proteins of the vitamin D metabolism are related to the severity of several viral infections or the success of protections against those infections (11). SNPs located in VDR genes are associated with infectious and autoimmune diseases (12). The rs1544410 (*BsmI*) polymorphism was found to be associated with increased resistance to HIV infection and delayed progression of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), suggesting an increased response to vitamin D (13). Other VDR-SNPs have been shown to be associated with distinct clinical phenotypes and different degrees of severity of hepatitis B infection (14). Therefore, genetic variation in the vitamin D metabolism has paramount importance in understanding the association between VDD and the course, prognosis, and mortality of viral infections, including COVID-19. Accordingly, this study involving cohorts from 26 countries aimed to investigate the correlation between the frequency of VDR gene polymorphisms at the loci rs7975232 (*ApaI*), rs2228570 (*FokI*), rs1544410 (*BsmI*), and rs731236 (*TaqI*) (the four most common VDR-SNPs) and the COVID-19 prevalence and mortality.

---

## MATERIALS AND METHODS

In order to reduce confounding bias (geographical, age, sex, race, etc.), the study included the use of countries where VDR gene polymorphisms at the loci rs7975232 (*ApaI*), rs2228570 (*FokI*), rs1544410 (*BsmI*), and rs731236 (*TaqI*) were determined and where the relevant allele frequencies in healthy cohorts were reported. The following 26 countries were included: Italy, China, Turkey, Japan, Mexico, Russia, India, Poland, Egypt, Czechia, Ethiopia, Saudi Arabia, Greece, the Netherlands, Korea, Spain, the

**Table 1.** Genotype frequencies of the VDR polymorphisms at the loci rs1544410 (*BsmI*), rs2228570 (*FokI*), rs7975232 (*ApaI*), and rs731236 (*TaqI*) and the COVID-19 prevalence and mortality for each country as reported by WHO on 6 December 2020.

Poland	India	Russia	Mexico	Japan	Turkey	China	Italy	Country	rs1544410 ( <i>BsmI</i> )	rs2228570 ( <i>FokI</i> )	rs7975232 ( <i>ApaI</i> )	rs731236 ( <i>TaqI</i> )	Prevalence*	Mortality	Reference	
									AA (BB)	AG (Bb)	GG (bb)	CC (FF)	CT (Ff)	TT (ff)		AA
33	25.7	21.7	4.5	1.7	33	17.2	11.2	AA (BB)	11.2	11.2	11.2	11.2	1709991	28282	59514	Tanaka et al. (15), Conti et al. (16)
53	42.9	54.2	43.2	16.8	52	48.7	50	AG (Bb)	50	50	50	50	64	6322	984	Xia et al. (17), Fan et al. (18)
15	31.4	24.1	52.3	81.5	15	34.1	38.8	GG (bb)	38.8	38.8	38.8	38.8	533198	14705	174.36	Dal et al. (19)
40	51.4	28.4	27.3	39.5	10	29	54.8	CC (FF)	54.8	54.8	54.8	54.8	1266	2315	18.3	Tanaka et al. (20)
43	39	42.7	51.1	47.3	40	51	30.5	CT (Ff)	30.5	30.5	30.5	30.5	1156770	108863	844.34	González-Mercado et al. (21)
22	9.5	45.1	21.6	13.2	50	20	5.7	TT (ff)	5.7	5.7	5.7	5.7	8972	43141	295.62	Kondratyeva et al. (22)
27	24.8	25.1	19.6	9	43.3	12	45.5	AA	45.5	45.5	45.5	45.5	2460770	16862	101.58	Alagarsu et al. (23)
48	50.5	54.9	47.1	43.7	33.3	41	41	AC	41	41	41	41	6322	43141	101.58	Cieslińska et al. (24)
25	24.8	20	33.3	47.3	23.4	47	13.4	CC	13.4	13.4	13.4	13.4	533198	14705	174.36	
25	42.9	45.1	52.3	79.6	43.3	90	39.1	TT	39.1	39.1	39.1	39.1	64	6322	984	
57	51.4	42.7	40.9	18.8	36.7	0.09	44.2	CT	44.2	44.2	44.2	44.2	94160	14705	174.36	
18	5.7	28.4	6.8	1.7	20	0.01	16.6	CC	16.6	16.6	16.6	16.6	533198	14705	174.36	
1054273	9644222	2460770	1156770	160098	533198	94160	1709991	Total	Total	Total	Total	Total	1709991	6322	984	
27856	6989	16862	8972	1266	6322	64	28282	per million	per million	per million	per million	per million	28282	14705	984	
19861	140182	43141	108863	2315	14705	4753	59514	Total	Total	Total	Total	Total	59514	14705	984	
524.78	101.58	295.62	844.34	18.3	174.36	3.23	984	per million	per million	per million	per million	per million	984	174.36	984	

\* The prevalence of a health condition is the number of individuals who have the condition at the moment of observation.

The United States	Spain	Korea	The Netherlands	Greece	Saudi Arabia	Ethiopia	Czechia	Egypt
9.8	20.5	0	16.6	0	23	-	15.1	26
49.6	42.9	13.8	47.9	68	39	-	44.8	52
40.7	36.6	86.3	35.5	32	38	-	40.1	22
40.8	48.2	31.3	40.2	46.7	58	54	30.6	8
45.6	40.2	46.3	45.6	41.7	37	39.6	49.4	28
13.6	11.6	22.5	14.2	11.7	5	6.4	20	64
29.8	37.2	8	27.7	24	45	43.7	24.4	42.5
46.8	43	30.1	51.9	60.4	23	42.2	50.6	37.5
23.4	19.5	61.9	20.4	15.6	32	14.1	25	20
39.5	44.5	92.9	38.8	44.8	43	38.3	40.5	24
46.8	33.3	7.1	47.7	44.4	41	42.5	45	32
13.7	22.2	0	13.5	14.8	16	19.2	14.5	44
14191298	1684647	37546	549784	114568	358526	112760	544179	118014
42874	36031.6	732	32086	10992	10298	981	50815	1153
276503	46252	545	9649	2902	5954	1745	8815	6750
835.35	989.25	10.63	563.12	278.42	171.02	15.18	823.14	65.96
Clendenen et al. (36)	Gisbert-Ferrándiz et al. (34), Jiménez-Sousa et al. (35)	Ahn et al. (33)	Lanjouw et al. (31), Smolders et al. (32)	Panierakis et al. (30)	Alkhalayal et al. (29)	Ahmed et al. (28)	Hughes et al. (26), Pleva et al. (27)	Mostafa-Hedeab et al. (25)



Croatia	Brazil	Tunisia	Iran	Finland	The Central African Republic	Lebanon	Nigeria	Pakistan
9.2	12.7	16.7	28.89	12	38.02	36.7	15	0
52	48.7	53.6	34.44	37	46.47	51.89	44	0
37.8	38.6	30	36.67	51	15.49	11.39	41	100
30.2	44	41.4	56	43.48	22	56.6	58	0
57.1	48	47.9	36	45.65	44	39.6	32	0
16.6	9	10.7	9	10.87	34	3.8	10	100
19	29	35.7	33	21.74	42	48.2	47	99.8
52.9	53.8	47.9	53.3	58.7	46.1	34.7	36	0.2
28.6	16.8	16.4	13.4	19.57	11.9	17.1	17	0
47	41.1	35	42.22	50.4	38.57	6.32	53	3.6
45.4	48.2	52.1	45.56	37.2	47.14	60.75	42	96.4
7.6	10.7	12.9	12.22	12.3	14.28	32.91	5	0
147454	6533968	102991	1028986	27218	4922	135876	68937	413191
35918	30739.49	8714	12250.85	4912	1019	19907	334	1871
2102	175964	3526	50016	415	63	1090	1180	8303
512.03	827.83	298.34	595.48	74.9	13.04	159.7	5.72	37.59
Gasparović et al. (45)	Neves et al. (44)	Kaabachi et al. (43)	Rashedi et al. (42)	Heikkinen et al. (41)	Borrmann et al. (40)	Hajj et al. (39)	Fischer et al. (38)	Mukhtar et al. (37)

**Table 2.** Correlation between the frequencies of the VDR polymorphisms at the loci rs1544410 (*BsmI*), rs2228570 (*FokI*), rs7975232 (*Apal*), and rs731236 (*TaqI*) and the COVID-19 prevalence and mortality in all cohorts

VDR polymorphism	Genotype	Prevalence per million		Mortality per million	
		r	p	r	p
rs1544410 ( <i>BsmI</i> )	AA	-0.01	0.97	-0.05	0.82
	AG	0.29	0.16	0.24	0.26
	GG	-0.08	0.72	0.01	0.99
rs2228570 ( <i>FokI</i> )	CC	0.17	0.40	0.14	0.50
	CT	0.19	0.35	0.16	0.43
	TT	-0.19	0.35	-0.17	0.39
rs7975232 ( <i>Apal</i> )	AA	0.45	0.02	0.42	0.03
	AC	-0.02	0.93	-0.01	0.98
	CC	0.01	0.99	-0.06	0.76
rs731236 ( <i>TaqI</i> )	TT	0.42	0.03	0.27	0.17
	CT	-0.24	0.24	-0.18	0.39
	CC	0.35	0.08	0.31	0.12

r: Spearman's rho; VDR: vitamin D receptor

United States (US), Pakistan, Nigeria, Lebanon, the Central African Republic (CAR), Finland, Iran, Tunisia, Brazil, and Croatia (15–45). The total number of confirmed cases and number of confirmed cases per million population reported in the WHO Weekly Epidemiological Update—6 December 2020 were used as the COVID-19 prevalence and mortality data on each country (2).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (v. 22) software. Normality of the data was checked using the Shapiro–Wilk test with kurtosis and skewness values. The amount of data in each group being insufficient, the variables did not show normal distribution. Spearman's correlation coefficient (rho) was used to assess the relationship between independent variables.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Study ethics

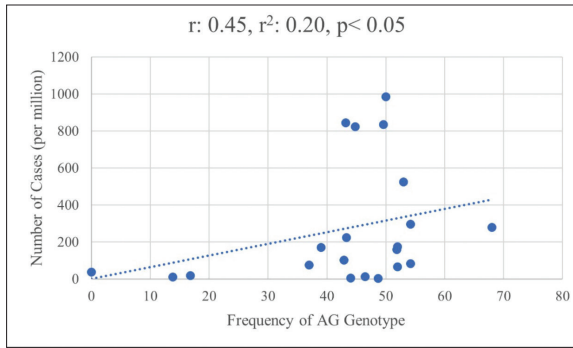
No ethical approval was sought because of the nature of the study.

## RESULTS

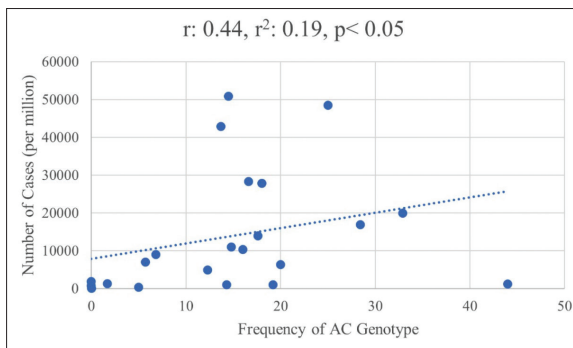
The diversities of rs1544410 (*BsmI*) polymorphism indicated that the cohorts of Italy, China, Russia, India, Poland, Turkey, Egypt, Czechia, Saudi Arabia, Greece,

the Netherlands, Spain, the US, Nigeria, Lebanon, the CAR, Tunisia, Brazil, and Croatia frequently had the AG (Bb) genotype whereas the cohorts of Japan, Mexico, Korea, Pakistan, Finland, and Iran frequently had the GG (bb) genotype (Table 1). The frequencies of rs2228570 (*FokI*) polymorphism indicated that the cohorts of Italy, Ethiopia, Saudi Arabia, Greece, Spain, Nigeria, India, Lebanon, and Iran frequently had the CC (FF) genotype while the cohorts of China, Japan, Mexico, Poland, Czechia, the Netherlands, Korea, the US, the CAR, Finland, Tunisia, Brazil, and Croatia frequently had the CT (Ff) genotype. The cohorts of Turkey, Russia, Egypt, and Pakistan had the highest frequency of TT (ff) genotype of the rs2228570 locus (Table 1).

The frequencies of rs7975232 (*Apal*) polymorphism indicated that the cohorts of Italy, Turkey, Egypt, Ethiopia, Saudi Arabia, Pakistan, Nigeria, and Lebanon frequently had the AA genotype whereas the cohorts of Mexico, Russia, India, Poland, Czechia, Greece, the Netherlands, Spain, the US, the CAR, Finland, Iran, Tunisia, Brazil, and Croatia frequently had the AC genotype. The cohorts of China, Japan, and Korea had the highest frequencies of CC genotype of the rs7975232 locus (Table 1). The diversities of rs731236 (*TaqI*) polymorphism indicated that the cohorts of China, Turkey, Japan, Mexico, Russia, Saudi Arabia, Greece, Korea, Spain, Nigeria, Finland, and Croatia



**Figure 1.** Spearman's rank correlation analysis of the relationship between COVID-19 prevalence and the frequency of AA genotype of rs7975232 (*ApaI*) recorded in each population



**Figure 2.** Spearman's rank correlation analysis of the relationship between COVID-19 mortality and the frequency of AA genotype at rs7975232 (*ApaI*) recorded in each population

frequently had the TT genotype whereas the cohorts of Italy, India, Poland, Czechia, Ethiopia, the Netherlands, the US, Pakistan, Lebanon, the CAR, Iran, Tunisia, and Brazil frequently had the CT genotype. Only the Egyptian cohort had a high frequency of CC genotype of the rs731236 locus (Table 1).

According to the total COVID-19 prevalence and mortality for each country as reported on 6 December 2020, Czechia and the US had the highest number of cases per million population while Spain and Italy had the highest mortality per million (Table 1).

The association between the rs1544410 (*BsmI*) and rs2228570 (*FokI*) polymorphism frequencies and the COVID-19 prevalence and mortality figures indicated that the COVID-19 figures were not significantly correlated with the frequency of any genotype ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

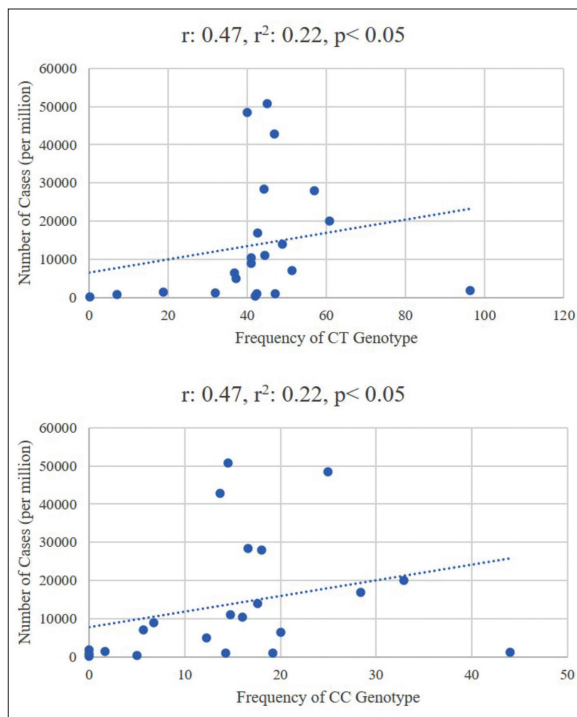
The association between the frequencies of rs7975232 (*ApaI*) polymorphism and the rates of COVID-19 prevalence and mortality indicated a posi-

tive correlation between the frequency of AA genotype and the number of confirmed cases per million ( $r=0.45$ ,  $r^2=0.20$ ,  $p=0.02$ ) and the rate of mortality per million ( $r=0.42$ ,  $r^2=0.17$ ,  $p=0.03$ ). However, there was no significant correlation with the other genotypes of rs7975232 polymorphism (Table 2). Twenty percent of the variability in prevalence and 17% of the diversity in mortality could be explained by the frequency of AA genotype of rs7975232 reported for the selected cohorts (Figure 1 and 2).

Similarly, the association between the frequencies of rs731236 (*TaqI*) polymorphism and the prevalence and mortality data on each country indicated a positive correlation between COVID-19 prevalence and the frequency of TT genotype ( $r=0.42$ ,  $r^2=0.17$ ,  $p=0.03$ ). Seventeen percent of the variability in prevalence could be explained by the frequency of TT genotype of rs731236 (Figure 3). However, no significant correlation was found with the other genotypes of rs731236 polymorphism (Table 2). No correlation was found between mortality and alleles of the rs731236 locus (Table 2).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

In the present study, the frequencies of AA genotype of rs7975232 (*ApaI*) and TT genotype of rs731236 (*TaqI*) were found to be correlated with COVID-19 prevalence in all of the 26 cohorts, especially those from Italy, Turkey, Egypt, Ethiopia, Saudi Arabia, Pakistan, Nigeria, and Lebanon, of which the frequent genotype was the AA genotype of rs7975232, and those from China, Turkey, Japan, Mexico, Russia, Saudi Arabia, Greece, Korea, Spain, Nigeria, Finland, and Croatia, of which the frequent genotype was the TT genotype of rs731236. The AA genotype of rs7975232 (*ApaI*) SNP was also found to be correlated with mortality in all cohorts. However, SNPs at the particular loci of *BsmI* and *FokI* might not be correlated with COVID-19 prevalence and mortality. Although the frequencies of *ApaI* and *TaqI* gene polymorphisms might not be directly linked to COVID-19 prognosis and severity, current findings suggest that the *ApaI* and *TaqI* allele carrier status may be linked to diversities in the COVID-19 prevalence and mortality. This correlation analysis supports the assumption that certain VDR polymorphisms play a crucial role in the uncontrolled



**Figure 3.** Spearman's rank correlation analysis of the relationship between COVID-19 prevalence and the frequency of TT genotype at rs731236 (*TaqI*) recorded in each population

spread and high mortality worldwide despite the extensive measures taken and vaccines being used.

The secretion of several cytokines from immune cells is mediated by the control of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  as VDR is expressed in all immune cells. In fact,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimulates the innate immune defense system by allowing the attenuation of the acquired immune system (46). Furthermore, monocytic and antigen-presenting cells can express CYP27B1 for the auto/paracrine production of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in the immune system. In addition, the respiratory epithelium expresses VDR and CYP27B1, suggesting being a target tissue for products of the vitamin D endocrine system (47). The risk of upper respiratory infections arises in patients with VDD and, accordingly, vitamin D supplementation may reduce that risk (5). Thus, there may be a number of possible associations between viral infections including COVID-19 and the vitamin D status of patients (4), despite the lack of reports on the correlation between frequency of VDR gene variants and COVID-19 prevalence and mortality. In our study, a significant positive correlation was found between the frequency of AA genotype of rs7975232 and the

COVID-19 prevalence and mortality, and 20% of the variability in prevalence and 17% of the variability in mortality could be explained by the variation in the frequency of AA genotype. Moreover, a significant positive correlation was found between the frequency of TT genotype of rs731236 and the COVID-19 prevalence, and 17% of the variability in prevalence could be explained by the diversity in the frequency of TT genotype. Briefly, the VDR gene variation among nations may be associated with COVID-19 prevalence. No significant correlation was found between the frequencies of variants at the rs1544410 and rs2228570 loci and the COVID-19 prevalence and mortality. This may result from the variation in immune profiles based on the genetic background. Therefore, the role of the *BsmI* and *FokI* genes cannot be excluded from the predisposition genes for the disease as other SNPs in VDR genes may also take part in the regulation of subsequent gene expression. Further correlation studies on those other SNPs are needed to determine the association between VDR gene regulation and COVID-19 severity and progression.

It is important to elucidate the underlying mechanisms of genetic background variation which result in diversities in the national COVID-19 prevalence and mortality since the data on the infection are limited. Moreover, the variation observed between studies could be caused by different patient ethnicities in a given country and the use of different study designs with different sample sizes and/or control groups. Nevertheless, there is an increasing body of data suggesting that the vitamin D metabolism actively takes part in the antiviral immune responses (48). The role of the vitamin D axis including vitamin D metabolites, VDBP, and VDR was reported in respiratory diseases including ARDS, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis (49). If the vitamin D axis participates in the COVID-19 pathogenesis, variation in VDR genes could be related to host resistance or predisposition to the infection. However, it is still required to clarify the connection between VDR gene polymorphisms and the increased risk of COVID-19 in each population. Therefore, our findings can help to elucidate the host genetic background which may have a role in the variation in COVID-19 prevalence and mortality among cohorts.

Finally, the present study has several limitations, including the assumption that VDR polymorphisms in the selected samples follow the same frequencies as the cohorts reported in previous studies. Furthermore, the present study did not have complete data for all countries included in terms of all frequencies of three alleles of the four VDR genes investigated. Another limitation is that the WHO data used for COVID-19 prevalence and mortality were valid only for the date of publication; the figures have since been increasing around the world. In addition, the study included no measurement of serum or tissue levels of VDR in healthy controls for comparison with those in COVID-19 patients. However, the present findings pertaining to 26 countries suggest a potential correlation between VDR gene polymorphisms and COVID-19 prevalence, although ethnicity, age and sex differences, comorbidities, and the size of the sample recruited from each population may change the frequencies reported in different studies. In the present study, some of these effects were reduced by the use of current data from recent studies with large and various samples, as in a previous study on the correlation between interleukin gene polymorphisms and COVID-19 prevalence and mortality in 23 countries (50). However, even the frequencies for healthy subjects selected from specific regions within the same country may differ. All of these limitations can be reduced by measuring mean VDR levels, determining VDR gene allele frequencies, and assessing the correlation with the COVID-19 progression and severity in a given population, although such studies are currently lacking.

In conclusion, the correlation between frequencies of VDR gene polymorphisms and COVID-19 prevalence and mortality may depend on genetic factors involving the immune profiling, the host defense system, and the highly polymorphic VDR gene structure. Aside from genetic background, the prevalence of COVID-19 does not represent the severity of COVID-19, with other factors affecting the number of cases in each country, including the antiepidemic measures taken and the social attitude toward the vaccines. It is plausible to suggest that genetic variations in genes expressing vitamin D metabolites and the activity of those metabolites may influence the predisposition, progression, and outcomes of COVID-19 infection.

Further studies with larger samples of infected individuals are required to clarify the role of the vitamin D metabolism and genetic variations in COVID-19 severity and progression.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The author declares that she has no conflict of interest to disclose. The author also declares that she did not receive any financial support for the study.

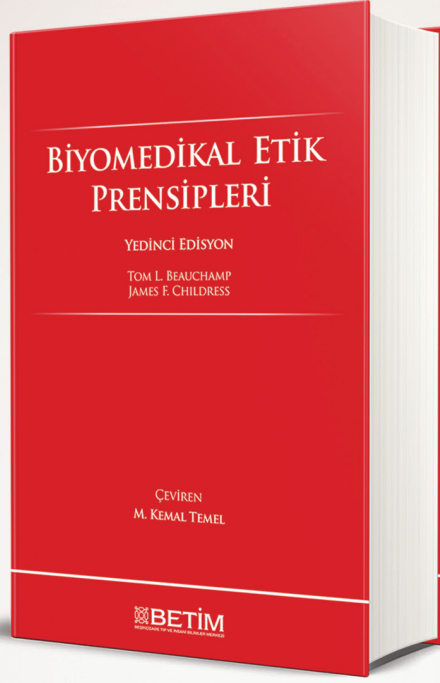
### REFERENCES

- Öztürk R, Taşova Y, Ayaz A. COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):638–57.
- The World Health Organization. Weekly epidemiological update—8 December 2020. Available at: [www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-8-december-2020](http://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-8-december-2020) (accessed: 26.01.2022).
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2.
- Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: revised ms SBMB 2020\_166. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;202:105719.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
- Bikle D. Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action [updated 11.8.2017]. In: Feingold KR (ed.), *Endotext*. South Dartmouth, MA/US: MDTText.com, Inc.; 2000. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935) (accessed: 26.01.2022).
- Shi YY, Liu TJ, Fu JH, Xu W, Wu LL, Hou AN, et al. Vitamin D/VDR signaling attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by maintaining the integrity of the pulmonary epithelial barrier. *Mol Med Rep.* 2016;13:1186–94.
- Zheng S, Yanga J, Hu X, Li M, Wang Q, Dancer R, et al. Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF- $\beta$  induced epithelial to mesenchymal transition. *Biochem Pharmacol.* 2020;113955.



9. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874.
10. Karcioglu Batur L, Hekim N. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *J Med Virol*. 2021;93(3):1409–13.
11. Jiménez-Sousa MÁ, Martínez I, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Vitamin D in human immunodeficiency virus Infection: influence on immunity and disease. *Front Immunol*. 2018;9:458.
12. Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, Martineau AR. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: review of genetic association studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:18–29.
13. Moodley A, Qin M, Singh KK, Spector SA. Vitamin D-related host genetic variants alter HIV disease progression in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1230–6.
14. Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A, Kumar GT, Shukla DK, Hissar S. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease. *J Hepatol*. 2006;44:856–63.
15. Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Kikuchi K, Shibuya A, Miyakawa H, et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in Japanese and Italian populations. *J Hepatol*. 2009;50:1202–9.
16. Conti V, Russomanno G, Corbi G, Toro G, Simeon V, Filippelli W, et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):5452–66.
17. Xia Z, Hu Y, Han Z, Gao Y, Bai J, He Y, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with diabetic dyslipidemia in the elderly male population in North China. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1673–9.
18. Fan L, Tu X, Zhu Y, Zhou L, Pfeiffer T, Feltens R, et al. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:249–55.
19. Dal NE, Cerci P, Olmez U, Keskin G. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the pathogenesis of Behçet's disease: a case-control study in Turkish population. *Ann Hum Genet*. 2019;83(3):177–86.
20. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. *Neurosci Lett*. 2017;643:97–102.
21. González-Mercado A, Sánchez-López JY, Regla-Nava JA, Gámez-Nava JI, González-López L, Duran-Gonzalez J, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):2755–63.
22. Kondratyeva EI, Zakharova IN, Ilenkova NA, Klimov LY, Petrova NV, Zodbinova AE, et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front Pediatr*. 2020;8:583206.
23. Alagarasu K, Honap T, Mulay AP, Bachal RV, Shah PS, Cecilia D. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1194–9.
24. Cieślińska A, Kostyra E, Fiedorowicz E, Snarska J, Kordelewska N, Kiper K, et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D receptor gene (VDR) may have an impact on acute pancreatitis (AP) development: a prospective study in populations of AP patients and alcohol-abuse controls. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1919.
25. Mostafa-Hedeab G, Sabry D, Abdelaziz GM, Ewaiss M, Adli N, Fathy W. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on response to PEGylated interferon in chronic hepatitis B Egyptian patients. *Rep Biochem Mol Biol*. 2018;6(2):186–96.
26. Hughes DJ, Hlavatá I, Soucek P, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, et al. Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic. *J Gastrointest Canc*. 2011;42:149–54.
27. Pleva L, Kovarova P, Faldynova L, Plevova P, Hilscherova S, Zapletalova J, et al. The rs1803274 polymorphism of the BCHE gene is associated with an increased risk of coronary in-stent restenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:135.
28. Ahmed JH, Makonnen E, Fotoohi A, Yimer G, Seifu D, Assefa M, et al. Vitamin D status and association of VDR genetic polymorphism to risk of breast cancer in Ethiopia. *Nutrients*. 2019;11(2):289.
29. Alkhayal KA, Awadalia ZH, Mohammed MAV, Obeed OAA, Wesaimer AA, Halwani R, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with colorectal cancer in a Saudi Arabian population. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155236.
30. Panierakis C, Goulielmos G, Mamoulakis D, Petraki E, Papavasiliou E, Galanakis E. Vitamin D receptor gene

- polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Crete, Greece. *Clin Immunol.* 2009;133(2):276–81.
31. Lanjouw E, Branković I, Pleijster J, Spaargaren J, Hoebe CJPA, van Kranen HJ, et al. Specific polymorphisms in the vitamin D metabolism pathway are not associated with susceptibility to *Chlamydia trachomatis* infection in humans. *Pathog Dis.* 2016;74(3):ftw010.
  32. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R. Association study on two vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D metabolites in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:515–20.
  33. Ahn JH, Noh YH, Um KJ, Kim HS, Cho S. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with pelvic floor disorders in women. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):119–26.
  34. Gisbert-Ferrándiz L, Cosin-Roger J, Hernández C, Macias-Ceja DC, Ortiz-Masiá D, Salvador P, et al. The vitamin D receptor Taq I polymorphism is associated with reduced VDR and increased PDIA3 protein levels in human intestinal fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;202:105720.
  35. Jiménez-Sousa MA, Jiménez JL, Fernández-Rodríguez A, Brochado-Kith O, Bellón JM, Gutierrez F, et al. VDR rs2228570 polymorphism is related to non-progression to AIDS in antiretroviral therapy naïve HIV-infected patients. *J Clin Med.* 2019;8(3):311.
  36. Clendenen TV, Arslan AA, Koenig KL, Enquist K, Wirgin I, Agren A, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2008;260(1–2):209–15.
  37. Mukhtar M, Sheikh N, Suqaina SK, Batool A, Fatima N, Mehmood R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: an important predictor of arthritis development. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8326246.
  38. Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM, Jorde LB, Eccleshall TR, Feldman D. Vitamin D receptor polymorphisms and nutritional rickets in Nigerian children. *J Bone Miner Res.* 2000;15(11):2206–10.
  39. Hajj A, Chedid R, Chouery E, Megarbané A, Gannagé-Yared MH. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms, cardiovascular risk factors and adiponectin in a healthy young population. *Pharmacogenomics.* 2016;17(15):1675–86.
  40. Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, Bah B, Sillah J, Gustafson P, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis.* 2004;190:1631–41.
  41. Heikkinen AM, Raivisto T, Kettunen K, et al. Pilot study on the genetic background of an active matrix metalloproteinase-8 test in Finnish adolescents. *J Periodontol.* 2017;88(5):464–72.
  42. Rashedi J, Asgharzadeh M, Moaddab SR, Sahebi L, Khalili M, Mazani M, et al. Vitamin d receptor gene polymorphism and vitamin d plasma concentration: correlation with susceptibility to tuberculosis. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(Suppl. 2):607–11.
  43. Kaabachi W, Kaabachi S, Rafrafi A, Amor AB, Tizaoui K, Sassi FH, et al. Association of vitamin D receptor FokI and ApaI polymorphisms with lung cancer risk in Tunisian population. *Mol Biol Rep.* 2014;41:6545–53.
  44. Neves JSE, Visentainer JEL, Reis DMDS, Loures MAR, Alves HV, Lara-Armi FF, et al. The influence of vitamin D receptor gene polymorphisms in spondyloarthritis. *Int J Inflam.* 2020;2020:8880879.
  45. Krpina MG, Barišić A, Peterlin A, Tul N, Ostojić S, Peterlin B, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in spontaneous preterm birth: a case-control study. *Croat Med J.* 2020;61(4):338–45.
  46. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients.* 2020;12:1248.
  47. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin d to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol.* 2008;181:7090–9.
  48. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240–70.
  49. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax.* 2010;65(5):456–62.
  50. Karcioglu Batur L, Hekim N. Correlation between interleukin gene polymorphisms and current prevalence and mortality rates due to novel coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in 23 countries. *J Med Virol.* 2021;93(10):5853–63.



# BIYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

## YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN  
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercüme için Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

# Deneysel overyan iskemisi/reperfüzyon modelinde iloprostun uzak organ olarak karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisi

The protective effect of iloprost on liver tissue as a remote organ in an experimental model of ovarian ischemia/reperfusion

## Öz

**Amaç:** Bu deneysel çalışmada iloprostun karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisini bir iskemisi/reperfüzyon (I/R) sıçan modelinde araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Toplam 32 adet dişi Sprague-Dawley sıçan, 4 eşit gruba ayrıldı. Grup 1'deki sıçanlarda overyan dokularına herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı. Sırasıyla Grup 2, 3 ve 4'teki overyan dokularına ise 3 saatlik torsiyon, 3 saatlik detorsiyon + 3 saatlik detorsiyon, ve 3 saatlik torsiyon + 3 saatlik detorsiyon + 60 dakikalık iloprost infüzyonu uygulandı. Dokulardan 7 µm kalınlıkta kesitler alındı, hematoxilen-eozin, Masson trikrom ve toluidin mavisi ile boyandı. Kesitler üzerinde ışık mikroskopik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Grup 2, 3 ve 4'te Grup 1'e kıyasla sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyonda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Grup 4'te diğer gruplara kıyasla daha fazla sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyon görüldü. Yine Grup 2, 3 ve 4'te Grup 1'e kıyasla daha fazla enflamasyon, fibrozis, hemoraji ve daha yüksek mast hücre yoğunluğu tespit edildi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Histopatolojik skorlamada Grup 2 ve 4'te benzer, Grup 3'te ise daha yüksek skorlar gözlemlendi.

**Sonuç:** İloprostun I/R hasarına karşı karaciğer dokusu üzerinde koruyucu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** iloprost; iskemisi/reperfüzyon; karaciğer hasarı

## Abstract

**Aim:** In this experimental study, we aimed to investigate the protective effect of iloprost on liver tissue in a rat model of ischemia/reperfusion (I/R).

**Methods:** A total of 32 female Sprague-Dawley rats were divided into 4 equal groups. The ovarian tissues of the rats in Group 1 did not undergo any surgical procedure. The ovarian tissues of Group 2, 3, and 4 underwent 3-hour of torsion, 3-hour detorsion + 3-hour torsion, and 3-hour torsion + 3-hour detorsion + 60-minute iloprost infusion, respectively. Sections of 7 µm thickness were taken, stained with hematoxylin-eosin, Masson trichrome, and toluidine blue, and examined with light microscopy.

**Results:** Compared to Group 1, a statistically significant increase in sinusoidal dilatation and vascular congestion was found in Group 2, 3, and 4 ( $p < 0.05$ ). Compared to the other groups, more sinusoidal dilatation and vascular congestion were observed in Group 4. Similarly, Group 2, 3, and 4 showed more inflammation, fibrosis and hemorrhage and higher mast cell density compared to Group 1, although the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). In the histopathological scoring, Group 2 and 4 had similar scores while Group 3 scored higher.

**Conclusion:** It was concluded that iloprost had protective effects on liver tissue against I/R injury.

**Keywords:** iloprost; ischemia/reperfusion; liver injury

**Mehmet Duran<sup>1</sup>, Nezir Yılmaz<sup>2</sup>, Ebru Elibol<sup>3</sup>, Mevlüt Doğukan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

<sup>2</sup> T.C. Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

<sup>3</sup> Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 30.11.2021

Kabul/Accepted: 14.12.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.1030797

Yazışma yazarı/Corresponding author

**Mehmet Duran**

Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye  
E-posta: md021979@hotmail.com

## ORCID

Mehmet Duran: 0000-0001-7568-3537

Nezir Yılmaz: 0000-0002-4351-6256

Ebru Elibol: 0000-0001-9726-5846

Mevlüt Doğukan: 0000-0002-4890-758X

## GİRİŞ

Over torsiyonu overin vasküler yapılar (ve bazı vakalarda diğer adneksiyal yapılar) ile birlikte *ligamentum suspensorium ovarii* ekseninde dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Akut abdomen vakalarının yaklaşık %2,7'sini oluşturmakta, jinekolojik acil durumlar arasında sayılmaktadır (1). Her yaşta görülebilmekle birlikte, reproduktif çağıdaki kadınlarda daha siktir (2). Oluşan overyan hasar torsiyonun düzeyine göre değişmektedir. Venöz dolaşımın bozulması stromal ödem ve doku içi kanama, arteriyel dolaşımın bozulması iskemi ve nekroz ile sonuçlanabilmektedir (3). Müphem bulgular nedeniyle geciken tanı çoğu zaman overyan nekroz ile sonuçlanmaktadır (4). Anesteziyoloji pratiğinde akut batın nedeniyle opere edilen hastalarda sık rastlanan bu patolojinin tedavisi ise tanı konduktan sonra en kısa sürede ve doku siyanoze görünümde olsa bile cerrahi detorsiyondur (5). Fakat detorsiyon prosedürü ile reperfüzyonun sağlanması lokal ve sistemik bazı hasarlara neden olabilmektedir. İskemi sonrası organların bu şekilde reperfüzyonunun neden olduğu hasar, iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak adlandırılmaktadır (6).

İskemi, çeşitli nedenlerle doku veya organların kanlanmasının azalması veya durması sonucunda oksijenizasyonun bozulması olarak tanımlanmaktadır (7). İskemik dönemde kalsiyum iyonlarının hücre içine geçişinin artmasıyla hücre içi proteaz ve lipaz enzimleri aktifleşir ve hücre membranında lipit peroksidasyonu başlamış olur. Müdahale edilmediği takdirde bu süreç iskemi ile sonuçlanır (8). İskemi tehdidi altındaki dokuları korumanın tek yolu, doku kanlanmasını tekrar sağlamaktır. Kanlanmanın tekrar sağlanması (reperfüzyon) ise reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan doku hasarını başlatmaktadır (9). İskemi sırasında kısıtlı düzeyde serbest oksijen radikalleri oluşumu reperfüzyon ile çok yüksek seviyelere ulaşmakta, bu da hücre membran lipitlerinin oksidasyonu ile malondialdehit (MDA) gibi toksik ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır (10). Hücre membran lipitlerinin yıkımı ile düzeyi artan araşidonik asit, İ/R periyodunda aktifleşen siklooksijenaz-2 enzimi tarafından yıkıma uğrayarak SOR (Serbest Oksijen Radikalleri) ve pro-enflamatuvar prostaglandin salınımına neden olmaktadır (11,12).

Bu deneysel overyan İ/R çalışmasında antioksidan, trombositik antiagregan ve arteriyel vazodilatör

etkilere sahip sentetik prostasiklin analogu iloprostun karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada 280–300 gr ağırlığında 32 adet genç erişkin Sprague–Dawley dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar randomize olarak 4 eşit gruba ayrıldı, oda ısısında, 12'şer saat aydınlık–karanlık döngüsünde, *ad libitum* beslenme (yem ve su) koşullarında barındırıldı. Gruplar şu şekildeydi:

**Grup 1 (taklidî grup/kontrol grubu):** Alt karın bölgesinde yaklaşık 2 cm'lik bir insizyon gerçekleştirildi; karaciğer 1 dakika boyunca gözlendi; sonra karın duvarı sütürle kapatıldı. Üç saat sonra karaciğer dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

**Grup 2 (torsiyon grubu):** *Tuba uterina* dokularını içeren adneks, kan akımı kesilecek şekilde saat yönünde 360 derece döndürüldü ve karın duvarına sabitlendi (13). Üç saat süren iskemi sonrasında karaciğer dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

**Grup 3 (torsiyon+detorsiyon grubu):** Üç saat torsiyon–iskemi, sonrasında 3 saat detorsiyon–reperfüzyon uygulandı. Toplam 6 saat sonra karaciğer dokuları relaparotomi ile cerrahi olarak çıkarıldı.

**Grup 4 (torsiyon+detorsiyon+iloprost grubu):** Adnekslere 3 saatlik iskemi uygulandı. Müteakip 3 saatlik detorsiyon–reperfüzyon işleminden 10 dk önce jugular vene takılan kateterden (24-g Braun Vasofix) 0,5 ng/kg/dk dozda iloprost (10 µg/kg, iv; Ilomedin®, Schering, Berlin, Almanya) infüzyonuna başlandı (14). İloprost infüzyonu reperfüzyonun ilk 1 saati boyunca devam etti. İloprost infüzyonu sonrasında 2 saat daha reperfüzyon süresinin tamamlanması beklendi. Toplam 6 saat sonunda karaciğer dokuları cerrahi olarak çıkarıldı.

Anestezi için sıçanlara veteriner hekim gözetiminde intramüsküler yolla ketamin hidroklorür (50 mg/kg; Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin hidroklorür (10 mg/kg; Rompun, Bayer Türk İlaç Ltd. Şti.) uygulandı.

## Histopatolojik değerlendirme

Sakrifiye edilen sıçanlardan alınan doku örnekleri, doku tespiti için bir hafta %10'luk formaldehit içinde



Tablo 1. Skorlama içerikli yarı kantitatif değerlendirme sonuçları

Histopatolojik değişiklikler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Fibrozis	0,83±0,744	0,96±0,535	1,01±0,641	0,94±0,835
Sinüzoidal dilatasyon	0,75±0,707*	2,13±0,641	2,5±0,535	2,63±0,518
Vasküler konjesyon	0,63±0,916*	1,88±0,835	1,63±0,816	1,75±0,135
Enflamasyon	0,38±0,518	0,53±0,724	0,63±0,512	0,50±0,535
Hemoraji	0,38±0,518	0,50±0,535	0,75±0,707	0,53±0,744
Mast hücresi yoğunluğu	0,88±0,641	0,74±0,521	0,83±0,744	0,73±0,644

\* Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki ileri derecede anlamlı farkı ifade etmektedir (p<0,005).

# Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki ileri derecede anlamlı farkı ifade etmektedir (p<0,001).

beletildi. Alkol, ksilen ve parafin serilerinden oluşan rutin doku takip işlemleri tamamlandıktan sonra doku örnekleri parafine gömüldü. Parafin bloklardan Thermo Shandon Finesse ME mikrotom cihazı (Thermo Fisher Scientific, Cheshire, Birleşik Krallık) kullanılarak elde edilen 7 µm kalınlığındaki kesitler hematoxilen-eozin (HE), Masson trikrom (MT) ve toluidin mavisi (TM) ile boyandı. Değerlendirmelerde Carl Zeiss Axiocam marka ERc5 model (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Almanya) dijital kamera ataçmanlı mikroskop cihazı kullanıldı. İncelemeler Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

### Histopatolojik skorlama

Abramov'un histolojik skorlama sistemi kullanılarak yarı kantitatif değerlendirme yapıldı (15). Değerlendirmede 0 (yok), 1 (az), 2 (orta) veya 3 (yoğun) şeklinde skorlama yapıldı. Fibrozis, enflamasyon, hemaraji, vasküler konjesyon, sinüzoidal dilatasyon ve mast hücre yoğunluğuna dair bulgular incelendi. Her parametre bağımsız kör bir şekilde alanında uzman histolog tarafından değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (v. 21.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler frekans, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, güven aralıkları ve grafikler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelendi. Normal dağılım gösteren verilerde tek yönlü varyans analizi yapıldı, gruplar arasındaki karşılaştırmalar Tukey testi ile gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal-Wallis testi ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Tamhane tes-

ti kullanıldı.  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

G\*Power programı kullanılarak yapılan güç analizi [RMSEE (Root Mean Square Error of Estimation): 1,2; güç: 0,80; tip I hata: 0,05] sonucunda histolojik parametreler için tespit edilen minimum örnek sayısı her grup için 8 olarak saptandı. Böylece çalışmada 32 sıçan kullanılması planlandı.

### Çalışma etiği

Çalışma protokolü Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2018/029).

## BULGULAR

### Histopatolojik bulgular

Kontrol grubuna ait H&E ile boyanmış kesitler incelendiğinde, karaciğer lobülünün ortasında *v. centralis*, *v. centralis*'ten periferde doğru uzanan hepatik kordonlar ve bu kordonlar arasında yer alan sinüzoidlerin normal yapıda olduğu gözlemlendi. Hepatositlerin çekirdeklerinin merkezî yerleşimli, büyük, yuvarlak ve ökromatik olduğu, bazı hepatositlerin iki çekirdekli olduğu tespit edildi. Hücreler çoğunlukla sağlıklı yapıdaydı (Görsel 1a). Grup 2, 3 ve 4'e ait H&E ile boyanmış kesitler Grup 1 (kontrol grubu) ile kıyaslandığında *v. centralis* ve sinüzoidlerde artmış dilatasyon gözlemlendi. Yer yer hepatik kordonların düzenlenişinde bozulma olduğu tespit edildi. Sağlıklı görünümdeki hepatositlerin yanı sıra sınırları bozulmuş hepatosit hücreleri söz konusuydu (Görsel 1b-d). Gruplarda hemaraji ve enflamasyon bulgusuna rastlanmadı.

Kontrol grubuna ait MT ile boyanmış kesitler incelendiğinde periportal alanda normal bağ dokusu iz-

lendi. Fibrozis gözlenmedi (Görsel 2a). Grup 2, 3 ve 4'e ait MT ile boyanmış kesitler incelendiğinde, periportal alan bağ doku yapılanmasının kontrol grubununki ile benzer olduğu gözlemlendi, fibrozis gözlenmedi, vasküler konjesyon tespit edildi (Görsel 2b-d).

TM ile boyanmış kesitler incelendiğinde tüm gruplarda damar çevresi bağ dokuda yer alan mast hücrelerinin yoğunluğu normaldi (Görsel 3).

### Histopatolojik skorlamaya dair bulgular

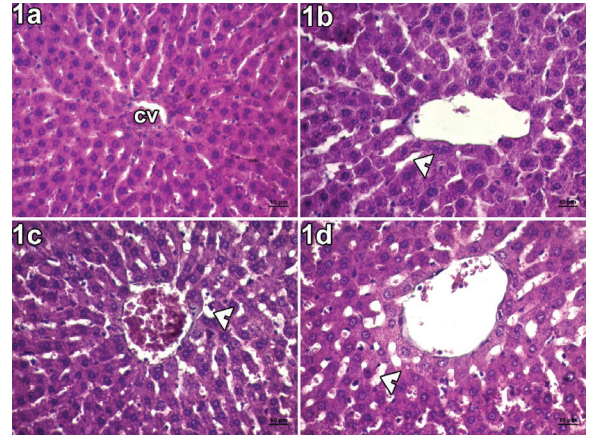
Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında sinüzoidal dilatasyon ( $p<0,005$ ) ve vasküler konjesyon ( $p<0,001$ ) bakımından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark bulundu. Fakat gruplar arasında fibrozis, enflamasyon, hemaraji ve mast hücre yoğunluğu bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

### TARTIŞMA VE SONUÇ

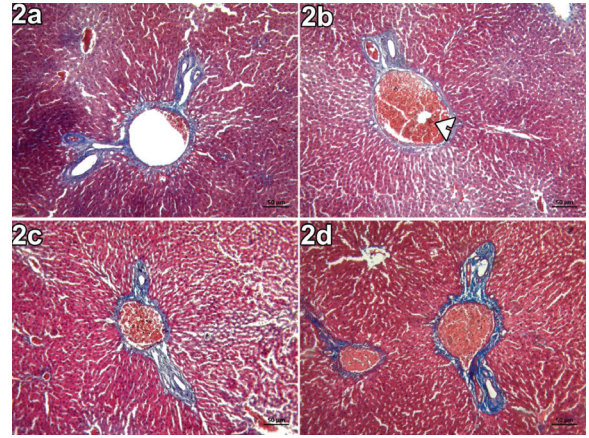
İ/R hasarı (İRH), iskemik zemininde oluşan hipoksi sonrası reperfüzyon ile abartılı oksijen restorasyonunu takip eden hücre hasar durumudur (16), birbirleriyle bağlantılı lokal iskemik hasar ve enflamasyon aracılı reperfüzyon safhalarından oluşmaktadır (17). İRH fenomeni kalp, akciğer, karaciğer, merkezi sinir sistemi ve böbrek gibi birçok dokuda gözlemlenmiştir (18). İRH lokal doku hasarına neden olmakla birlikte bazı vakalarda enflamatuvar yanıt ile birlikte multiorgan disfonksiyon sendromuna veya sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna yol açabilmektedir (19,20).

Karaciğer metabolik homeostaz, detoksifikasyon ve bağışıklıkta birçok işlevi olan kilit bir organdır. Birçok klinik patoloji ve yaralanma karaciğerde hücre hasarı ve fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır (21). I/R modeli çalışmalarında, karaciğer hasarı oluşumunda enflamatuvar komponent öne çıkmakta ve nötrofiller bu süreçte esas rolü oynamaktadır (22,23). I/R aracılı hepatik hasar gelişiminde hücre hasarı anaerobik metabolizma, oksidatif stres, nötrofiller, kemokinler ve sitokinler rol oynamaktadır (24,25).

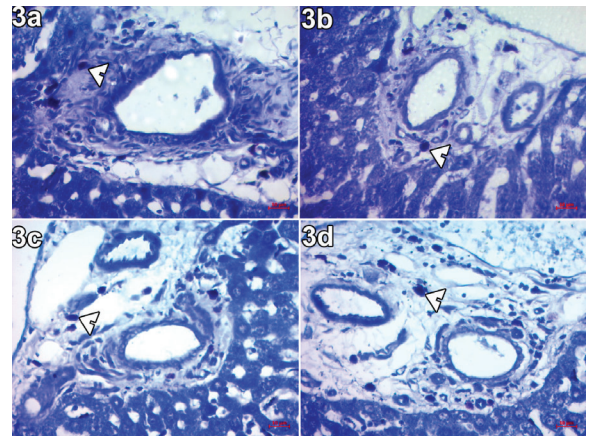
İloprost sentetik, karbosiklik bir prostasiklin analogu olup sıklıkla periferik damar hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, Buerger hastalığı, Raynaud hastalığı ve kalp yetmezliği tedavisinde yer alır (26). Vazodilatör, antioksidan, antiinflamatuvar etkileri olan, hem trombosit agregasyonunu



**Görsel 1.** 1a-d, sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 4'e ait histolojik görüntüler (cv: v. centralis; ok başı: sinüzoidal dilatasyon). Kontrol grubu sağlıklı doku yapılanması; Grup 2, 3 ve 4'te santral ven ve sinüzoidlerle dilatasyon varlığı. (hematoksilen-eozin ile boyama, x40)



**Görsel 2.** 2a-d, sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 4'e ait histolojik görüntüler (ok başı: vasküler konjesyon). Tüm gruplarda normal bağ doku yapılanması; Grup 2, 3 ve 4'te vasküler konjesyon varlığı. (Masson trikrom ile boyama, x10)



**Görsel 3.** 3a-d, sırasıyla Grup 1, 2, 3 ve 4'e ait histolojik görüntüler (ok başı: mast hücresi). Tüm gruplarda normal mast hücre yoğunluğu. (toluidin mavisi ile boyama, x40)

hem de lökosit aktivasyonunu engelleyen iloprost, birçok İ/R modeli çalışmasında kullanılmıştır. Bu çalışmalarda kalp, akciğer ve böbrek gibi birçok doku üzerinde koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir (27–29).

Bizim çalışmamızda sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyonun kontrol grubuna kıyasla Grup 2, 3 ve 4'te anlamlı biçimde artmış olduğu tespit edilmiş ve bu artışın iskemiye sekonder olduğu düşünülmüştür. Grup 4'te diğer gruplara kıyasla daha fazla sinüzoidal dilatasyon ve vasküler konjesyon görülmesi ise iloprostun arteriyel vazodilatasyon etkisi olarak değerlendirilmiştir.

Karacör ve ark.'ın iloprostun İ/R hasarına karşı koruyucu etkilerine dair çalışmasında iskemi/reperfüzyon+iloprost grubunda GSH-MDA (Glutatyon) düzeyleri daha düşük bulunmuş ve histopatolojik olarak hücre hasarının daha az olduğu tespit edilmiştir (30). Çevirme ve ark.'ın alprostadil ve iloprostun İ/R hasarına karşı koruyucu etkilerine dair çalışmasında da iloprost grubunda daha düşük MDA düzeyleri tespit edilmiş ve histopatolojik olarak daha az hücre hasarı belirlenmiştir (31). Yine bir diğer çalışmada iloprostun İ/R hasarına karşı karaciğer üzerindeki koruyucu etkileri incelenmiş, iloprost grubunda MDA-AST (Aspartat aminotransferaz) ve ALT (Alanin aminotransferaz) düzeylerinin daha düşük ve hücre hasarının daha az olduğu bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da gruplar enflamasyon, fibrozis, hemoraji ve mast hücresi yoğunluğu açısından kıyaslandığında Grup 2, 3 ve 4'te kontrol grubuna kıyasla artış olduğu gözlenmiş, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak histopatolojik skorlama puanları kıyaslandığında Grup 2 ve 4'te benzer, Grup 3'te ise daha yüksek skorlar görülmüştür. Bu da Grup 3'te reperfüzyon ile artan karaciğer doku hasarının, Grup 4'te iloprostun etkisiyle azaldığını ve iloprostun karaciğer dokusu üzerinde İ/R hasarına karşı koruyucu etkileri olduğunu düşündürmüştür.

Son olarak çalışmamızın limitasyonlarına değinilmelidir. Gruplar arasında histopatolojik farklılıklar tespit edilmiş olsa da bunların istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması çalışmada kullanılan deney hayvanı sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak, iloprostun hem antioksidan hem antienflamatuvar etki göstererek karaciğer dokusu üzerinde İ/R hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu kanısına varılmıştır.

## Teşekkür

Çalışmamıza dizayn ve düzenleme katkılarından dolayı Doç. Dr. Öznur Uludağ'a teşekkür ederiz.

## Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):8–12.
- Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(2):196–202.
- Harkins G. Ovarian torsion treated with untwisting: second look 36 hours after untwisting. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):270.
- Mazouni C, Bretelle F, Ménard JP, Blanc B, Gamerre M. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(3):102–6.
- Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med.* 2001;38(2):156–9.
- Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, ve ark. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod.* 1998;13:2823–7.
- Guile SL, Mathai JK. Ovarian torsion. *Treasure Island, FL/ABD: StatPearls Publishing;* 2021.
- Serracino-Ingloft F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg.* 2001;181(2):160–6.
- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992;72(1):65–83.
- Suleyman B, Albayrak A, Kurt N, Demirci E, Gundogdu C, Aksoy M. The effect of etoricoxib on kidney ischemia-reperfusion injury in rats: a biochemical and immunohistochemical assessment. *Int Immunopharmacol.* 2014;23:179–85.
- Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *Eurasian J Med.* 2013;45(2):126–7.
- el-Marasy SA, Abdel-Rahman RF, Abd-Elsalam RM. Neuroprotective effect of vildagliptin against cerebral ischemia in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2018;391(10):1133–45.
- Ergun Y, Koc A, Dolapcioglu K, Akaydin Y, Dogruer G, Kontas T, ve ark. The protective effect of erythropo-



- ietin and dimethylsulfoxide on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):186-90.
14. Erer D, Dursun AD, Oktar GL, Iriz E, Zor MH, Elmas C, ve ark. The effects of iloprost on lung injury induced by skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(7):405-10.
  15. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJR, Alshahrour A, ve ark. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen.* 2007;15(1):80-6.
  16. Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol.* 2013;59(5):1094-106.
  17. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(2):79-89.
  18. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull.* 2004;70:71-86.
  19. Videla LA. Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms. *World J Hepatol.* 2009;1(1):72-8.
  20. Guo WA. The search for a magic bullet to fight multiple organ failure secondary to ischemia/reperfusion injury and abdominal compartment syndrome. *J Surg Res.* 2013;184(2):792-3.
  21. Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):711-25.
  22. Honda M, Takeichi T, Asonuma K, Tanaka K, Kusunoki M, Inomata Y. Intravital imaging of neutrophil recruitment in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Transplantation.* 2013;95(4):551-8.
  23. Vedder NB, Fouty BW, Winn RK, Harlan JM, Rice CL. Role of neutrophils in generalized reperfusion injury associated with resuscitation from shock. *Surgery.* 1989;106(3):509-16.
  24. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2008;147(1):153-9.
  25. Stewart RK, Dangi A, Huang C, Murase N, Kimura S, Stolz DB, ve ark. A novel mouse model of depletion of stellate cells clarifies their role in ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute liver injury. *J Hepatol.* 2014;60(2):298-305.
  26. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2010;104(1):9-21.
  27. Baltalarlı A, Özcan V, Bir F, Aybek H, Sacar M, Onem G, ve ark. Ascorbic acid (vitamin C) and iloprost attenuate the lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities of rats. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(1):49-55.
  28. Emreçan B, Tulukoglu E, Bozok S, Kestelli M, Onem G, Küpelioglu A, ve ark. Effects of Iloprost and pentoxifylline on renal ischemia-reperfusion in rabbit model. *Eur J Med Res.* 2006;11(7):295-9.
  29. Caliskan A, Yavuz C, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Demirtas S, ve ark. Iloprost reduces myocardial edema in a rat model of myocardial ischemia reperfusion. *Perfusion.* 2014;29(3):260-4.
  30. Karaçor T, Dogan Z, Elibol E, Bulbul M, Nacar MC. Effects of iloprost on experimental ischemia and reperfusion injury in rat ovary. *Biotech Histochem.* 2020;95(5):373-80.
  31. Çevirme D, Adademir T, Kafalı Başaran E, Şavluk ÖF, Elibol A, Erkanlı Şentürk G, ve ark. Comparison between iloprost and alprostadil for protection against ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Turk J Med Sci.* 2018;48(3):661-9.
  32. Gedik E, Girgin S, Obay BD, Ozturk H, Ozturk H, Buyukbayram H. Iloprost, a prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) analogue, reduces liver injury in hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Acta Cir Bras.* 2009;24(3):226-32.

# Kavite dezenfektanları ile antibakteriyel içerikli adeziv ajanların kombine kullanımının antibakteriyel etkisi\*

Antibacterial effects of the combined use of cavity disinfectants and adhesive resin agents with antibacterial content

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada kavite dezenfektanlarıyla antibakteriyel içerikli adeziv ajanların kombine kullanımının *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Enterococcus faecalis* suşları üzerindeki antibakteriyel etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Değerlendirme disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. Sırasıyla 15 µL kavite dezenfektanı ve 15 µL adeziv ajan ilave edilen 5 mm çapındaki standart, steril, boş antibiyogram diskleri 2,5–3 cm aralıklarla agar plakları üzerine yerleştirildi. 37°C'de 24–48 saat inkübasyona bırakılan disklerin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları mm olarak ölçüldü. Veriler istatistiksel olarak tek yönlü varyans analiziyle incelendi.

**Bulgular:** *Oksijenli Su* ile *Clearfil SE Protect Bond* kombinasyonunun *S. mutans* ve *E. faecalis*, klorheksidin diglukonat içeren *Cavity Cleanser* ile *Clearfil SE Protect Bond* kombinasyonunun ise *L. acidophilus* üzerinde daha güçlü antibakteriyel etki gösterdiği gözlemlendi. Tüm örneklerde 48. saat sonundaki antibakteriyel etkinin 24. saat sonundakinden fazla olduğu görüldü; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız restoratif diş tedavilerinde *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *E. faecalis*'e karşı kavite dezenfektanlarının ve antibakteriyel adeziv ajanların kombine kullanımının çürük oluşum ve gelişim mekanizmasında rol oynayan bu mikroorganizmaları uzaklaştırdığı ve dolayısıyla sekonder çürük oluşumunu azaltacağı yönündedir.

**Anahtar sözcükler:** antibakteriyel adeziv ajanlar; disk difüzyon yöntemi; kavite dezenfektanları

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate antibacterial effects of the combined use of cavity disinfectants and antibacterial adhesive agents on the strains *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* and *Enterococcus faecalis*.

**Methods:** The evaluation was made using the disk diffusion method. Standard, sterile, empty 5-mm-diameter antibiogram discs in which 15 µL of cavity disinfectant and then 15 µL of adhesive agent were added were placed on agar plates at 2.5–3 cm intervals. The inhibition zone diameters around the discs that were left to incubate for 24–48 hours at 37°C were measured in mm. Data were statistically analyzed with one-way analysis of variance.

**Results:** It was observed that the combination of *Oksijenli Su* and *Clearfil SE Protect Bond* had stronger antibacterial effect on *S. mutans* and *E. faecalis* while the combination of *Cavity Cleanser*, which contains chlorhexidine digluconate, and *Clearfil SE Protect Bond* had stronger effect on *L. acidophilus*. For all samples, the antibacterial effect at the end of the 48<sup>th</sup> hour was found to be greater than that at the end of the 24<sup>th</sup> hour, although the difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Our findings indicate that the combined use of cavity disinfectants and antibacterial adhesive agents against *S. mutans*, *L. acidophilus*, and *E. faecalis* in restoration treatments eliminates these microorganisms involved in the formation and development of caries and, as a result, reduces the formation of secondary caries.

**Keywords:** antibacterial adhesive agents; cavity disinfectants; disc diffusion method

Şeymus Bakır<sup>1</sup>, Samican Ünal<sup>1</sup>, Elif Pınar Bakır<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Geliş/Received : 23.04.2021

Kabul/Accepted: 19.10.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.926911

Yazışma yazarı/Corresponding author  
Samican Ünal

Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi,  
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,  
Diyarbakır, Türkiye  
E-posta: samican1507@hotmail.com

## ORCID

Şeymus Bakır: 0000-0003-2048-3065

Samican Ünal: 0000-0002-6486-1008

Elif Pınar Bakır: 0000-0003-4011-5091

\* Bu çalışma Uluslararası Lisansüstü Çalışmalar Kongresi'nde (17–20 Haziran 2021) online olarak sunulmuştur.



## GİRİŞ

Restoratif diş hekimliğinde restorasyon işleminden önce enfekte çürük dokusunun tamamen uzaklaştırılması tedavinin başarısında kilit rol oynar. Enfekte çürük dokusunu temizlerken sağlıklı dentin dokusunu da kaldırma riski nedeniyle, koruyucu kavite preparasyon teknikleri geliştirilmiştir (1). Çürüğün diş dokusundan uzaklaştırılması kararında gözetilen renk ve sertlik gibi ölçütler görme ve dokunma duyularına bağlı olup subjektiftir (2). Araştırmacılar objektif verilere dayalı çürük indikatörlerinin kullanımını önerse de, yapılan çalışmalar indikatörlerin mikroorganizma varlığını tespitinde ancak %15–40 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Boyanan dokuların kaldırılmasına rağmen pulpaya yakın alanda, özellikle dentin tübüllerinde mikroorganizma varlığı gözlemlenmiştir. Dokuda kalan bu mikroorganizmalar sekonder çürük oluşumuna, postoperatif hassasiyete ve pulpal enflamasyona sebebiyet verebilmektedir (3).

Restorasyon materyalinin tıkaçıcı ve örtücü özelliklerinin, smear tabakasındaki ve dentin kanallarındaki rezidüel bakterilerin pulpa dokusuna difüze olarak enfeksiyon yapmasına engel olamadığı, çalışmalarla gösterilmiştir. Dolayısıyla restorasyon işleminde antibakteriyel içerikli adeziv sistemlerin ve kavite dezenfektanlarının kullanımı ön plana çıkmıştır (4).

Çalışmamızda kavite dezenfektanları ile antibakteriyel adeziv ajanların kombine kullanımının *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Enterococcus faecalis* suşları üzerindeki sinerjistik ya da antagonistik antibakteriyel etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda *Cavity Cleanser* (BISCO Inc., ABD), *Tubulicid Red Label* (Dental Therapeutics AB, İsveç), *Chloraxid %2* (Cerkamed, Polonya), *Oksijenli Su* (Dermosept, Türkiye) ticari isimli kavite dezenfektanları ile antibakteriyel etkili adeziv ajanlar *Gluma 2 Bond* (Heraeus Kulzer Inc., Almanya), *Clearfil SE Protect Bond Primer* (Kuraray Medical Inc., Japonya), *FL Bond II* (Shofu Inc., Japonya), *Peak Universal Bond* (Ultradent Products Inc., ABD) ile birlikte kullanılmıştır.

### Kullanılan kavite dezenfektanları

***Cavity Cleanser* (CC):** %2 klorheksidin diglukonat içerir. Aynı zamanda kaviteyi nemlendirme etkisi ol-

duğundan, adeziv ajan uygulanmadan önce uygulanması önerilmektedir (5).

***Tubulicid Red Label* (T):** %1 sodyum florid, %0,2 etilendiamintetraasetik asit ve %0,1 benzalkonyum klorit içerir. Genellikle florürlü yüzey temizliği için kullanılan bu dezenfektan, preparasyon sırasında dentin tübüllerini açmadan debrislerin uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır (6).

***Chloraxid %2* (CH):** %2 sodyum hipoklorit (NaOCl) içermekte, endodontik tedavi sırasında ölü pulpa dokularını kaldırması nedeniyle kavite temizliğinde tercih edilmektedir. İçeriğindeki NaOCl, dentin tübüllerinin geçirgenliğini artırırken, uygulanan ajanların daha kolay difüze olmasını sağlar. Kök kanalı dolgusunda yeterli durulama yapılmadığında ortaya çıkabilen diş renklemelerini de engellemektedir (7).

***Oksijenli Su* (O):** %3 hidrojen peroksit içerir. Köpürme etkisi sayesinde kavite temizliğinde ön plana çıkmaktadır. Septik soket ve kök kanalı temizliğinde de kullanılan bu solüsyon restoratif materyalin kaviteye yerleşiminden önce sıklıkla tercih edilmektedir (8).

### Kullanılan adeziv ajanlar

***Gluma 2 Bond* (GL):** %5 glutaraldehit, %35 hidroksi-etilmetakrilat (HEMA), %60 su içeren, ışıkla polimerize olan, tek bileşenli adeziv bir ajandır. İçeriğindeki glutaraldehit antibakteriyel etki göstermesini sağlar. Sitotoksik olmadığı kabul edilen bu adeziv ajan dentini desensitize ettiğinden dentin hassasiyeti tedavilerinde sıklıkla tercih edilmektedir (9).

***Clearfil SE Protect Bond Primer* (CP):** Metakriloloksi-dodesil-piridinyum-bromid (MDPB), metakriloloksidesil dihidrojen fosfat, HEMA ve hidrofilik dimetakrilat içerir. MDPB monomeri bakteri hücre membranını parçalayarak bakterisid etki göstermektedir. Genellikle kavite dezenfeksiyonu ve örtülenmesinde tercih edilen bu adeziv ajan, hipersensitivite ve açığa çıkan kök yüzeylerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (10).

***FL Bond II* (F):** Metakrilat içerikli kompozitlerle kullanılabilen *self-etch* adeziv resinlerdir. Bondunun içeriğinde yüzeyi işlenmiş cam-iyonomer doldurucu esaslı florealüminosilikat cam, üretan dimetakrilat, trietilen glikol dimetakrilat, HEMA ve başlatıcı bulunur. Etken maddesi olan flor antibakteriyel etki kazanmasında rol oynar. Ortamdaki flor iyonu ile reşarj olabilen bu

Tablo 1. İncelenen dezenfektan ve ajanlar

Ürün ticari adı	Üretici firma	Lot no
<i>Cavity Cleanser</i>	BISCO Inc., ABD	1900000744
<i>Tubulicid Red Label</i>	Dental Therapeutics AB, İsveç	311115 1227
<i>Chloraxid %2</i>	Cerkamed, Polonya	2711181
<i>Oksijenli Su</i>	Dermostept, Türkiye	DO072018
<i>Clearfil SE Protect Bond Primer</i>	Kuraray Medical Inc., Japonya	3E0068
<i>Gluma 2 Bond</i>	Heraeus Kulzer Inc., Almanya	010511
<i>FL Bond II</i>	Shofu Inc., Japonya	081810
<i>Peak Universal Bond</i>	Ultradent Products Inc., ABD	B2X82

Tablo 2. İncelenen kombinasyonlarda ölçülen inhibisyon zon çaplarının zaman dilimlerine ve bakteri türlerine göre karşılaştırılması

Dezenfektan + Adeziv ajan	<i>S. mutans</i>		<i>L. acidophilus</i>		<i>E. faecalis</i>	
	24. saat (ort.±SS)	48. saat (ort.±SS)	24. saat (ort.±SS)	48. saat (ort.±SS)	24. saat (ort.±SS)	48. saat (ort.±SS)
CH+GL	17,50±0,749	17,90±0,737	10,60±0,221	10,80±0,789	16,40±0,833	16,80±0,663
CH+CP	32,60±1,056	33,00±0,882	31,70±0,978	32,10±0,781	25,40±1,118	25,90±0,936
CH+F	13,30±0,684	13,70±0,559	21,10±0,781	21,30±0,746	16,20±0,593	16,50±0,500
CH+P	12,20±0,611	12,60±0,521	10,80±0,573	10,90±0,567	11,20±0,742	11,30±0,731
O+GL	29,50±0,671	29,80±0,573	20,20±0,786	20,40±0,653	21,80±0,800	21,90±0,767
O+CP	37,80±1,209	38,30±1,126	32,70±0,578	33,00±0,471	29,20±0,742	29,50±0,619
O+F	29,20±0,646	29,60±0,542	24,20±1,373	24,40±1,267	23,30±1,257	23,50±1,157
O+P	27,40±0,562	27,50±0,522	24,50±0,582	24,80±0,359	24,60±0,542	24,70±0,496
T+GL	19,00±0,803	19,30±0,684	14,30±0,448	14,50±0,428	14,90±0,862	15,20±0,712
T+CP	25,40±1,431	25,70±1,375	24,60±0,600	24,80±0,573	20,00±0,699	20,20±0,696
T+F	19,40±0,884	19,60±0,792	11,10±0,690	11,30±0,684	14,70±0,700	15,00±0,577
T+P	19,40±0,748	19,80±0,646	12,60±0,991	12,80±0,904	20,30±0,473	20,50±0,453
CC+GL	13,60±0,542	13,90±0,504	27,20±1,093	27,50±0,957	25,70±1,044	25,90±0,971
CC+CP	34,40±0,945	34,60±0,933	33,70±0,731	34,00±0,577	28,30±1,212	28,50±1,147
CC+F	31,10±1,169	31,40±1,024	20,30±1,484	20,60±1,318	24,70±0,716	24,90±0,657
CC+P	21,10±1,303	21,50±1,088	28,90±0,586	29,20±0,416	28,70±1,325	29,10±1,069

*E. faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *L. acidophilus*: *Lactobacillus acidophilus*; *S. mutans*: *Streptococcus mutans*

ort.: ortalama; SS: standart sapma

CC: *Cavity Cleanser*; CH: *Chloraxid 2%*; CP: *Clearfil SE Protect Bond Primer*; F: *FL Bond II*; GL: *Gluma 2 Bond*; O: *Oksijenli Su*; P: *Peak Universal Bond*; T: *Tubulicid Red Label*

bond, demineralizasyon oluşumuna karşı dirençli ve güçlü yapı oluşturur (11).

**Peak Universal Bond (P)**: Şişe veya tek bir şırınga ile enjekte edilebilen adeziv bir rezindir. Işık yayan diyot (İng. *light-emitting diode—LED*) dahil de dahil olmak üzere en yüksek yoğunluktaki ışık cihazlarıyla polimerize edilebilirler. İçeriğinde bulunan klorheksidin, antibakteriyel etki yanı sıra uzun süreli bağlanma dayanımı da sağlar (12).

Çalışmada kullanılan kavite dezenfektanları ve adeziv ajanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Mikroorganizmaların seçimi

Çalışmamızda dental çürük oluşumunun başlamasından sorumlu olan *Streptococcus mutans*, çürük ilerleme ve gelişiminde etkili olan *Lactobacillus acidophilus* ve sekonder enfeksiyonların başlıca etkeni sayılan *Enterococcus faecalis* bakterilerinin kullanımı tercih edilmiştir. Asidojenik, asidürik ve karyojenik özellik gösteren *S. mutans*, çürüksüz dişlerde az miktarda bulunan veya hiç bulunmayan Gram-pozitif streptokoklardır (13). Sıklıkla tükürükte, dil sırtında, sert damakta, vestibüler mukozada ve diş yüzeyinde bulunan lakto-

basiller, çürük diş dokusunun artışı ile artabilmektedir (14). Fakültatif anaerop Gram-pozitif enterokokların ise kök kanalı dolumlarında en sık rastlanan dirençli bakteriler olduğu bilinmektedir (15).

### Mikroorganizmaların temini ve hazırlanması

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Kullanılan mikroorganizmalar Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'nden temin edildi. Standart, liyofilize, *E. faecalis* (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu—*American Type Culture Collection-ATCC 29212*), *S. mutans* (*ATCC 25175*), *L. acidophilus* (Refik Saydam Ulusal Tıp Kültür Koleksiyonu—RSKK 03037) suşları, 5 ml fizyolojik tuz solüsyonu (FTS) ile homojenize edildi. *E. faecalis* ve *S. mutans* örnekleri beyin-kalp infüzyonu (BKİ) sıvı besiyerine, *L. acidophilus* (RSKK 03037) örnekleri Man, Ragosa & Sharpe (MRS) besiyerine ekilerek 37°C'de CO<sub>2</sub>'li etüvde (Heraeus, Almanya) 24–48 saat inkübasyona bırakıldı. Kırk sekiz saat sonra Gram boyası ile üreme kontrolü yapılan bakterilerin BKİ ve MRS katı besiyerlerine pasajları yapıldı. Ardından tekrar 37°C'de CO<sub>2</sub>'li etüvde 24 saat bekletildi. İnkübasyon sonrası yeterli düzeyde ürediği tespit edilen bakteri kolonileri steril eküvyon ile alınarak 3 ml FTS ve 0,5 McFarland bulanıklığında (1,5x10<sup>8</sup> CFU/ml) (Biosan SIA, Letonya) bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bakteriler vorteks cihazı (Biosan SIA, Letonya) ile karıştırılan bu çözeltilerden steril eküvyonlarla BKİ ve MRS katı plaklarının tüm yüzeylerine yayıldı.

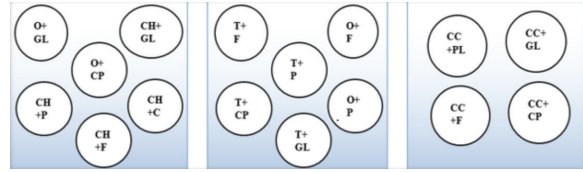
### Antibiyogram disklerin yerleştirilmesi

Önceden hazırlanmış standart, 5 mm çapında, steril ve boş antibiyogram diskleri, sırasıyla 15 µL kavite dezenfektanı ve 15 µL adeziv ajan ilave edildikten sonra 2,5–3 cm aralıklarla plakların üzerine yerleştirildi. Her bir Petri kabında dört farklı kavite dezenfektanı ile dört farklı adeziv ajanın beraber emdirildiği antibiyogram diskleri kullanıldı. Her mikroorganizma için 10 ayrı Petri kabında aynı işlemler tekrarlandı. İşlemler tamamlandıktan sonra plaklar bakterilerin üremesi için 37°C'de, CO<sub>2</sub>'li etüvde 24–48 saat bekletildi.

### Zon çaplarının ölçülmesi

Etüvden çıkarılan plakların üreme kontrolü yapıldıktan sonra, milimetrik inhibisyon zon ölçęği kullanılarak disklerin etrafındaki inhibisyon çapları 24. ve

Görsel 1. Dezenfektan + adeziv ajan kombinasyon biçimleri



CC: Cavity Cleanser; CH: Chloraxid 2%; CP: Clearfil SE Protect Bond Primer; F: FL Bond II; GL: Gluma 2 Bond; O: Oksijenli Su; P: Peak Universal Bond; T: Tubulicid Red Label

48. saatlerde ölçüldü. Ölçümler disk etrafında oluşan inhibisyon halkasının en dış iki noktasından yapıldı. Etkili bir değerlendirme için inhibisyon zon çapları 2 farklı hekim tarafından kaydedildi.

### İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov, homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplara ait ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, gruplararası çoklu karşılaştırmalarda ise Bonferroni testi kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Çalışma etiği

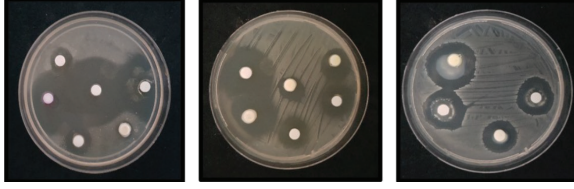
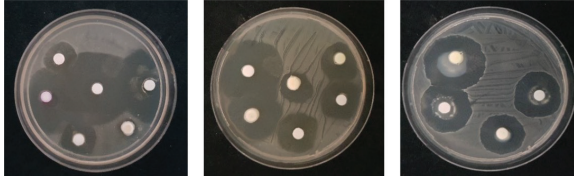
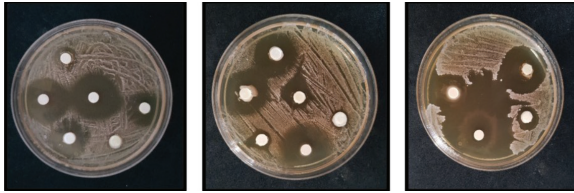
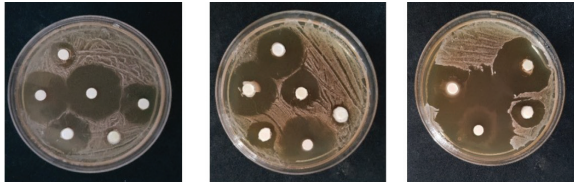
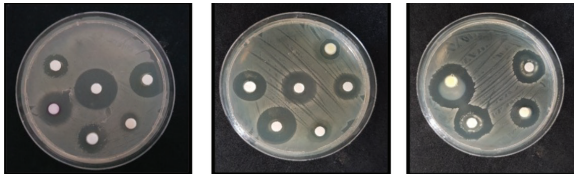
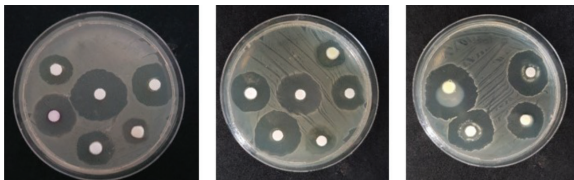
Çalışma herhangi bir insan/hayvan denek ya da insana ait veri kullanımını içermediğinden etik kurul onayı aranmamıştır.

### BULGULAR

Çalışmada incelenen tüm kavite dezenfektanı—adeziv ajan kombinasyonlarının üç bakteri için de anlamlı biçimde etkili olduğu görüldü. Ajanların 24. ve 48. saatteki antibakteriyel inhibisyon zon çaplarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

*S. mutans* ve *E. faecalis* bakterilerinde en büyük 24. ve 48. saat zon çapı O kavite dezenfektanı ile CP adeziv ajanı beraber kullanıldığında görüldü. *L. acidophilus* bakterisinde ise en büyük 24. ve 48. saat zon çapı CC dezenfektanı ile CP adeziv ajanı beraber kullanıldığında görüldü.

İncelenen kavite dezenfektanları ile adeziv ajanların kombinasyon biçimleri Görsel 1'de gösterilmiştir. *S. mutans* 24. ve 48. saat inhibisyon zon çapları Görsel 2 ve 3'te, *L. acidophilus* 24. ve 48. saat inhibisyon zon çapları Görsel 4 ve 5'te, *E. faecalis* 24. ve 48. saat inhibisyon zon çapları Görsel 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Görsel 2. *Streptococcus mutans* 24. saat zon çaplarıGörsel 3. *Streptococcus mutans* 48. saat zon çaplarıGörsel 4. *Lactobacillus acidophilus* 24. saat zon çaplarıGörsel 5. *Lactobacillus acidophilus* 48. saat zon çaplarıGörsel 6. *Enterococcus faecalis* 24. saat zon çaplarıGörsel 7. *Enterococcus faecalis* 48. saat zon çapları

### Kombinasyonların genel karşılaştırılması

Tüm materyallerin *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *E. faecalis* üzerinde anlamlı biçimde etkili olduğu görüldü. İkili karşılaştırmalarda da her kombinasyon, 24. ve 48. saatte tüm diğer kombinasyonlardan anlamlı biçimde farklı etki gösterdi ( $p < 0,05$ ).

*S. mutans* ve *L. acidophilus* bakterilerinde CH, O, T ve CC kavite dezenfektanlarının adeziv ajanlarla kombinasyonunda en büyük 24. ve 48. saat zon çapı CP ile kombinasyonda görüldü. *E. faecalis* bakterisinde ise, CH ve O kavite dezenfektanlarının adeziv ajanlarla kombinasyonunda en büyük 24. ve 48. saat zon çapı CP ile kombinasyonda görülürken, T ve CC kavite dezenfektanlarının adeziv ajanlarla kombinasyonunda en büyük 24. ve 48. saat zon çapı P ile kombinasyonda görüldü.

### Aynı kombinasyonun farklı zaman dilimindeki antibakteriyel etkisinin karşılaştırılması

Tüm materyallerin 48. saat sonunda *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *E. faecalis* üzerinde gösterdiği etki, 24. saat sonunda gösterdiği etkiden fazla idi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

### Kombinasyonların aynı zaman diliminde farklı bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerinin karşılaştırılması

Yirmi dördüncü ve 48. saat zon çapı büyüklüğüne göre CH dezenfektanının GL, CP ve P ajanları ile kombinasyonu en güçlü antibakteriyel etkiyi *S. mutans* üzerinde gösterdi. Ancak F ile kombinasyonu en güçlü etkiyi *L. acidophilus* üzerinde yaptı.

Yirmi dördüncü ve 48. saat zon çapı büyüklüğüne göre O dezenfektanının tüm adeziv ajanlar ile kombinasyonu en güçlü antibakteriyel etkiyi *S. mutans* üzerinde gösterdi.

Yirmi dördüncü ve 48. saat zon çapı büyüklüğüne göre T dezenfektanının GL, CP ve F ajanları ile kombinasyonu en güçlü antibakteriyel etkiyi *S. mutans* üzerinde gösterdi. Ancak P ile kombinasyonu en güçlü etkiyi *E. faecalis* üzerinde yaptı.

Yirmi dördüncü ve 48. saat zon çapı büyüklüğüne göre CC dezenfektanının CP ve F ile kombinasyonu en güçlü antibakteriyel etkiyi *S. mutans* üzerinde gösterdi. Ancak P ve GL ile kombinasyonu en güçlü etkiyi *L. acidophilus* üzerinde yaptı.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Antibakteriyel adeziv ajanların ve kavite dezenfektanlarının tek başına kullanımını mikroorganizma eliminasyonunda çoğu zaman yeterli olmamakta, kavite duvarlarında kalan bakteriler mikrosızıntıya, sekonder



çürük oluşumuna, postoperatif hassasiyete ve dişlerde renklenmelere neden olabilmektedir (16). Çalışmamızda, mine çürüğünü başlattığı kabul edilen *S. mutans*, çürüğün ilerleme ve gelişiminden sorumlu olan *L. acidophilus* ve kanal içi enfeksiyonlarda en sık görülen bakteri olan *E. faecalis* suşları kullanılmıştır (17).

Literatürde boş steril antibiyogram diski ya da serum fizyolojik ile negatif/pozitif kontrol grubu oluşturulan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, malzeme temininin zorlaşması, laboratuvar işlemlerinin uzaması, veri analizinin karmaşıklaşması gibi sebeplerden ötürü örneklem genişliğinin sınırlı tutulduğu, az sayıda dezenfektan ya da adeziv ajan kullanılabildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise mümkün olan en fazla sayıda materyali –dört farklı kavite dezenfektanı ile dört farklı adeziv ajanı– antibakteriyel etkileri bakımından karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yine çalışmalar antibakteriyel adeziv ajanların mikroorganizmalar üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu göstermektedir (18). Oba ve ark. ile Imazato ve ark., MDPB içeren CP'nin en güçlü antibakteriyel etkisi *S. mutans* üzerinde gösterdiğini tespit etmişlerdir (19,20). Poggio ve ark. ile Öztürk ve ark. da CP'nin *S. mutans* üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (21,22). CP'nin antibakteriyel etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (23). Andre ve ark. ise GL, CP ve P ajanlarının her üçünün de *S. mutans* üzerinde etkili olduğunu bildirmiştir (24). Bununla birlikte Er ve ark. adeziv rezinleri mikrosızıntı açısından değerlendirdikleri çalışmalarında hiçbir rezinin mikrosızıntıyı tamamen engelleyemediğini, antibakteriyel etkisine karşın CP'nin mikrosızıntıyı önlemede diğer bondlardan/adeziv rezinlerden istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığını belirtmiştir (25). Thome ve ark. ise sadece MDPB içeren adeziv rezinlerin çürük oluşumunu engelleyemediğini bildirmiştir (26). Çürük oluşumunu engellemede etkili olsalar dahi antibakteriyel adeziv rezinlerin mikroorganizma eliminasyonunda tek başlarına yeterli olmadıkları görülmektedir. Bu nedenle kavite dezenfektanlarıyla kombine kullanımlarının kavitede kalan mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlayacağı ve dolayısıyla sekonder çürük oluşumunu büyük ölçüde azaltacağı düşünülmektedir (27).

Araştırmacılar klorheksidin glukonatın *S. mutans* ve *L. acidophilus* bakterilerinin her ikisi üzerinde de antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmiştir (28–30).

Ortodontik braketlerin dezenfeksiyonuna dair çalışmalarında Aithal ve ark., %2 klorheksidinin hem (laktobasiller dahil) Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı güçlü bir antibakteriyel etki gösterdiğini belirtmiştir (31). Bizim çalışmamızda da %2'lik klorheksidin diglukonat içeren CC kavite dezenfektanının antibakteriyel açıdan etkili olduğu görülmüştür.

Türkün ve ark. benzalkonyum kloridin *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *C. albicans* suşlarına karşı etkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzalkonyum içerikli T dezenfektanı içeren tüm kombinasyonlar incelenen suşlara karşı etkili bulunmuştur (32).

Özel ve ark. dezenfeksiyon solüsyonlarının *S. mutans* üzerindeki antibakteriyel etkisini inceledikleri araştırmalarında, antibakteriyel etkinin seyreltme oranı arttıkça azaldığını tespit etmiştir (33). Bakır ve ark. CC, T, CH ve O kavite dezenfektanlarının hepsinin *E. faecalis*, *S. Mutans* ve *L. acidophilus* üzerinde istatistiksel olarak anlamlı antibakteriyel etki gösterdiğini, fakat %2'lik klorheksidin içeren CC'nin *S. mutans* ve *L. acidophilus*, benzalkonyum içeren T'nin ise *E. faecalis* üzerinde en etkili olduğunu bildirmiştir (34). T, *Consepsis*, O ve *Wizard* kavite dezenfektanlarının *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *C. albicans* üzerindeki antibakteriyel etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm dezenfektanlar etkili bulunmuştur (35). Başka bir çalışmada ise hidrojen peroksitin *S. mutans* ve *L. acidophilus* üzerinde klorheksidin glukonattan daha etkili olduğu bildirilmiştir (36).

Çalışmamızdaki antibakteriyel etki değerlendirmelerinde inhibisyon zon çapı ölçümüne dayalı disk difüzyon yönteminden yararlanılmıştır. Disk difüzyon yöntemi günümüzde dental materyallerin antibakteriyel etkilerini ölçmede sıklıkla kullanılmakta, ucuz ve pratik olmasının yanı sıra birden fazla materyalin difüzyon genişliğini aynı anda inceleme imkanı sunmaktadır (37,38).

Sonuç olarak çalışmamızda O+CP kombinasyonunun *S. mutans* ve *E. faecalis*, CC+CP kombinasyonunun ise *L. acidophilus* üzerinde daha güçlü antibakteriyel etki yaptığı görülmüştür. Bu bulgu bize CC materyalinin derin dentin çürüklerinin, O materyalinin mine ve kök çürüklerinin, CP'nin ise her üç çürük türünün restorasyonunda kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca kavite dezenfektanları ile antibakteriyel içerikli adeziv ajanların kombine kullanımı,



mikrosızıntıların engellenmesine ve sekonder çürük oluşumunu önleyerek restorasyonların uzun ömürlü olmasına da katkıda bulunabilir. Uzun dönemli klinik çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

### Teşekkür

Çalışmamızda, görüşlerini paylaşarak deneysel uygulama aşamasında destek olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Peker MS. *Streptococcus mutans*'ın Anne-çocuk Geçişinin AP-PCR Metoduyla Saptanması ve Diş Çürüğü ile İlişkisi [yayımlanmamış doktora tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı; 2007.
2. Autio-Gold JT, Tomar SL. Prevalence of noncavitated and cavitated carious lesions in 5-year-old head start schoolchildren in Alachua County, Florida. *Pediatr Dent*. 2005;27:54-60.
3. Arslan İ, Baygın Ö. Çocuk diş hekimliğinde kullanılan kavite dezenfeksiyon yöntemleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2019;29(1):124-32.
4. Özel E, Yurdagüven H, Say EC, Kocagöz S. Asit ve dezenfektan solüsyonlarının *Streptococcus mutans*'a karşı antibakteriyel etkinliklerinin saptanması. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg*. 2005;29(4):8-14.
5. Gupta J, Thomas MS, Radhakrishna M, Srikant N, Ginjupalli K. Effect of silver diamine fluoride-potassium iodide and 2% chlorhexidine gluconate cavity cleansers on the bond strength and microleakage of resin-modified glass ionomer cement. *J Conserv Dent*. 2019;22:201-6.
6. Türkün M, Türkün LŞ, Ergücü Z, Ateş M. Is an antibacterial adhesive system more effective than cavity disinfectants?. *Am J Dent*. 2006;19(3):166-70.
7. Prasansuttiporn T, Nakajima M, Kunawarote S, Foxton RM, Tagami J. Effect of reducing agents on bond strength to NaOCl-treated dentin. *Dental Mater*. 2011;27(3):229-34.
8. de Menezes RP, Silva PD, Leal PC, Faria-E-Silva AL. Impact of 35% hydrogen peroxide on color and trans-

lucency changes in enamel and dentin. *Braz Dent J*. 2018;29(1):88-92.

9. Ma DHK, Lai JY, Cheng HY, Tsai CC, Yeh LK. Carbodiimide cross-linked amniotic membranes for cultivation of limbal epithelial cells. *Biomaterials*. 2010;31(25):6647-58.
10. Kaya AA, Ömürlü H, Sultan N, Sipahioğlu B. Farklı dentin bağlayıcı sistemlerin antimikrobiyal özelliklerinin in vitro değerlendirilmesi. *Gazi Univ Dis Hek Fak Derg*. 2008;25:15-22.
11. Benson PE, Shah AA, Millett DT, Dyer F, Parkin N, Vine RS. Fluorides, orthodontics and demineralization: a systematic review. *J Orthod*. 2005;32(2):102-14.
12. Heintze SD, Twetman S. Interdental mutans streptococci suppression in vivo: a comparison of different chlorhexidine regimens in relation to restorative material. *Am J Dent*. 2002;15:103-8.
13. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PloS One*. 2012;7(10):e47722.
14. Motisuki C, Monti LL, Spolidorio DMP, Santos-Pinto L. Influence of sample type and collection method on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* counts in the oral cavity. *Arch Oral Biol*. 2005;50:341-5.
15. Alghamdi F, Shakir M. The influence of *Enterococcus faecalis* as a dental root canal pathogen on endodontic treatment: a systematic review. *Cureus*. 2020;12(3):e7257.
16. Feuerstein O, Matalon S, Slutzky H, Weiss EI. Antibacterial properties of self-etching dental adhesive systems. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:396-8.
17. Forssten SD, Björklund M, Ouwehand AC. Streptococcus mutans, caries and simulation models. *Nutrients*. 2010;2:290-8.
18. Imazato S, Ebi N, Takahashi Y, Kaneko T, Ebisu S, Russell RRB. Antibacterial activity of bactericide-immobilized filler for resin-based restoratives. *Biomaterials*. 2003;24:3605-9.
19. Imazato S, Kaneko T, Takahashi Y, Noiri Y, Ebisu S. In vivo antibacterial effects of dentin primer incorporating MDPB. *Oper Dent*. 2004;29:369-75.
20. Oba AA, Sönmez IŞ, Göçmen JS, Erkmen E, Yıldırım M. Comparison of antibacterial activity of new generation self-etching adhesive systems. *A Ü Diş Hek Fak Derg*. 2009;36(1):7-13.
21. Poggio C, Arciola CR, Cepurnykh S, Chiesa M, Scribante A, Selan L, ve ark. In vitro antibacterial activity of different self-etch adhesives. *Int J Artif Organs*. 2012;35(10):847-53.

22. Öztürk F, Yalçın M, Arslan U, Ersöz M. Antibacterial properties of self-etching adhesive systems. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg. 2014;3(1):16-21.
23. Ozer F, Karakaya S, Unlü N, Erganiş O, Kav K, Imazato S. Comparison of antibacterial activity of two dentin bonding systems using agar well technique and tooth cavity model. J Dent. 2003;31:111-6.
24. Andre CB, Gomes BPFA, Duque TM, Rosalen PL, Chan DCN, Ambrosano GMB, ve ark. Antimicrobial activity, effects on *Streptococcus mutans* biofilm and interfacial bonding of adhesive systems with and without antibacterial agent. Int J Adhes Adhes. 2017;72:123-9.
25. Er K, Taşdemir T, Bayramoğlu G, Siso HG. Comparison of the sealing of different dentin bonding adhesives in root-end cavities: a bacterial leakage study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106:152-8.
26. Thome T, Mayer MPA, Imazato S, Geraldo-Martins VR, Marques MM. In vitro analysis of inhibitory effects of the antibacterial monomer MDPB-containing restorations on the progression of secondary root caries. J Dent. 2009;37:705-11.
27. Kim B, Oh M, Shin D. Effect of cavity disinfectants on antibacterial activity and microtensile bond strength in class I cavity. Dent Mater J. 2017;36(3):368-73.
28. Emilson CG. Potential efficacy of chlorhexidine against mutans streptococci and human dental caries. J Dent Res. 1994;73(3):682-91.
29. Türkün M, Ertuğrul F, Ateş M. Farklı dezenfektanlar içeren bir cam iyonomer simanın antimikrobiyal aktivitesi. Hacettepe Diş Hek Fakültesi Derg. 2002;26(3-4):10-9.
30. Totu İ. Kavite Dezenfektanlarının ve Antibakteriyel Dentin Bonding Sisteminin, Kompomer Restorasyonların Mikrosızıntı ve Bağlanma Kuvvetlerine Etkisi [yayımlanmamış doktora tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2006.
31. Aithal PRV, Shetty KRA, Dinesh MR, Amarnath BC, Prashanth CS, Roopak MD. In vitro evaluation of microbial contamination and the disinfecting efficacy of chlorhexidine on orthodontic brackets. Prog Orthod. 2019;20:17.
32. Türkün M, Kaya AD. Kavite dezenfektanlarının dentin üzerindeki renklendirici etkisi. A Ü Diş Hek Fak Derg. 2003;30(3):215-22.
33. Özel E, Yurdagüven H, Say EC, Kocagöz S. Fosforik asit ve dezenfektan solüsyonların *Streptococcus mutans*'a karşı antibakteriyel etkisinin saptanması. Hacettepe Diş Hek Fak Derg. 2005;29(4):8-14.
34. Bakır Ş, Bakır EP, Ünal S. Comparison of antibacterial activities of cavity disinfectants. Anal Quant Cytopathol Histopathol. 2021;43:185-92.
35. Ağaçkırın E. Bir Antibakteriyel Adeziv Sistemin ve Farklı Kavite Dezenfektanlarının *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *C. albicans* Üzerine Etkilerinin İncelenmesi [yayımlanmamış doktora tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı; 2009.
36. Bin-Shuwaish MS. Effects and effectiveness of cavity disinfectants in operative dentistry: a literature review. J Contemp Dent Pract. 2016;17:867-79.
37. Schmalz G, Ergucu Z, Hiller KA. Effect of dentin on the antibacterial activity of dentin bonding agents. J Endod. 2004;30(5):352-8.
38. Bakır EP, Bakır Ş, Ünal S. Comparison of antibacterial effects of pulp capping materials. Selcuk Dent J. 2021;8:553-60.

# Cases of cerebrovascular disease caused by drug addiction

Madde kullanımı nedenli serebrovasküler hastalık vakaları

## Abstract

Illicit drug use is an important cause of stroke in young adults and poses a serious public health problem. The use of psychostimulants such as cocaine and methamphetamine has been found to be associated with higher rates of stroke, and the risk of hemorrhagic and ischemic strokes increases through different mechanisms. In this report, we discuss the possible pathophysiological pathways of cerebrovascular damage in three patients using cocaine, methamphetamine, and cannabis.

**Keywords:** cannabis; cocaine; drug addiction; methamphetamine; stroke

## Öz

Yasadışı madde kullanımı genç erişkinlerde önemli bir inme nedenidir ve ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Kokain ve metamfetamin gibi psikostimülanların kullanımı daha yüksek inme oranları ile ilişkilendirilmiş olup hemorajik ve iskemik inme riski farklı mekanizmalarla artmaktadır. Bu sunumda kokain, metamfetamin ve esrar kullanan üç hastada serebrovasküler hasarın olası patofizyolojik mekanizmaları tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** esrar, inme; kokain, madde bağımlılığı; metamfetamin

**Hasan Hüseyin Karadeli<sup>1</sup>,  
Ruken Simsekoglu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Neurology,  
Istanbul Medeniyet University

Received/Geliş : 12.02.2021  
Accepted/Kabul: 15.03.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.878392

**Corresponding author/Yazışma yazarı**

**Hasan Hüseyin Karadeli**

Fahrettin Kerim Gökay Caddesi, Eğitim Mah.,  
Kadıköy, 34722 İstanbul, Turkey  
E-mail: hhkaradeli@yahoo.com

## ORCID

H. Hüseyin Karadeli: 0000-0002-0470-8247  
Ruken Simsekoglu: 0000-0002-2127-2545

## INTRODUCTION

Drug addiction is a common life-threatening condition, with 271 million drug users and 31 million addicts worldwide according to the 2017 United Nations data (1). Drugs have multiple routes of administration, each of which can lead to different complications. Cocaine users were reported to have a 4–8 times higher mortality compared with age- and sex-matched peers in the general population (2). Overdose, suicide, HIV/AIDS, and violence are among the major causes of death in drug addicts. Repeated drug use is associated with adverse effects on neuron functions and neurotransmitters, complex behavior such as addiction and craving, blocking of the central nervous system, promoted release of dopamine and norepinephrine, and effects on the serotonergic and endogenous opiate systems (3). The complications vary according to the type of drug used, the way and duration of use, and the amount used. Hemorrhagic and ischemic strokes are among the most important complications of the central nervous system, especially in young people. Neuroimaging findings can be predictive and distinctive as cerebrovascular damage occurs by various mechanisms according to drug contents and intake route (oral, inhaled, intravenous) (4). In this report, we present 3 cases of cerebrovascular disease caused by cocaine, methamphetamine, and cannabis use.

## CASES

### Case 1

A 27-year-old man presented to the emergency clinic with the complaint of blurred vision. The patient had no medical history or known allergies. The neurological findings on physical examination were normal. Laboratory values showed normal renal function and no sign of infection. Cranial computed tomographic (CT) scan was normal. In magnetic resonance imaging (MRI), diffusion coefficient images showed acute restricted water diffusion in splenic lesions of the corpus callosum (Figure 1). While extensive etiological investigation found no abnormality, in the following days of hospitalization it was learned that the patient had been using cocaine for five years.

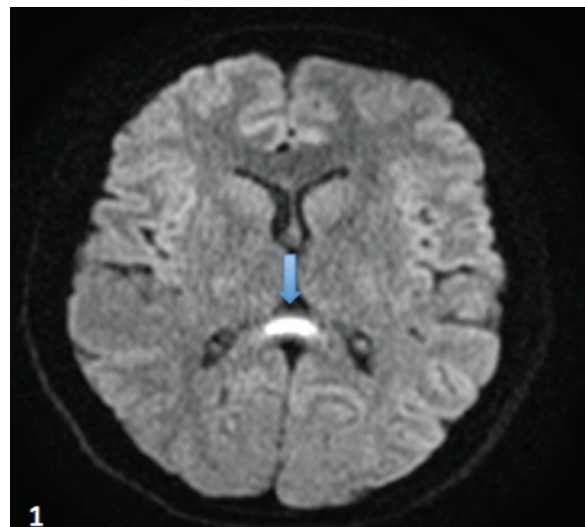
### Case 2

A 68-year-old woman presented to the emergency clinic with the complaints of nausea, vomiting, and loss of balance. She had a history of hypertension and diabetes mellitus, which were under control. She smoked 50 packs of cigarettes per year and consumed alcohol on a daily basis for 10 years. In addition, she had been using cannabis for 15 years. It was learned that her cannabis inhalation considerably increased in the last few months.

Systemic examination of the patient was normal. Neurological examination revealed dysarthria, dysmetria, dysdiadochokinesia, and ataxia. Cranial CT showed a hypodense area in the left cerebellar hemisphere. Diffusion MRI showed extensive acute diffusion restriction in the same area. Pronounced compression in the fourth ventricle and enlargement in both lateral ventricles and third ventricle secondary to obstruction were observed (Figure 2). Decompressive surgery was performed by the neurosurgeon. The patient, whose consciousness deteriorated during the follow-up, died on the 2<sup>nd</sup> postoperative day.

### Case 3

A 22-year-old man presented to the emergency clinic with the complaints of numbness and weakness in the right arm and leg. It was learned that 2 months ago the patient experienced speech disorder and weakness on



**Figure 1.** In magnetic resonance imaging (MRI), diffusion coefficient images showed acute restricted water diffusion in splenic lesions of the corpus callosum

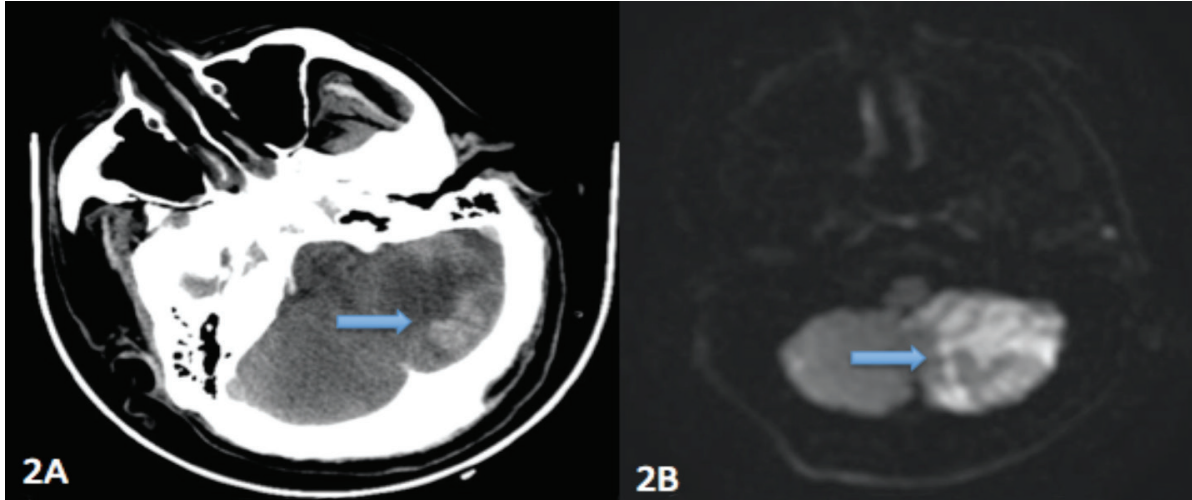


Figure 2. (A) Acute diffusion restriction in the left cerebellar hemisphere; (B) the hemorrhagic transformation.

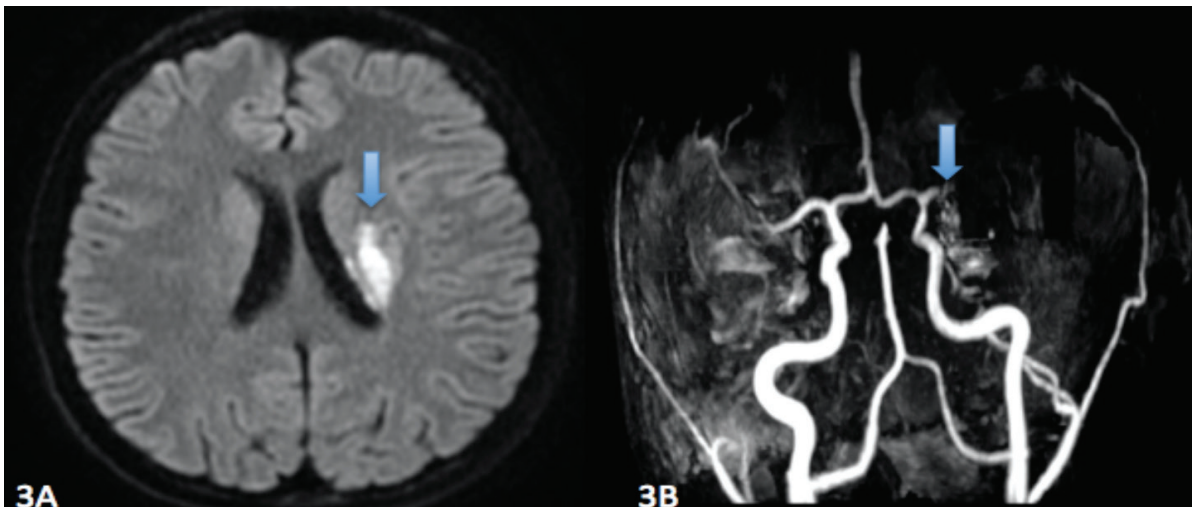


Figure 3. Acute diffusion restriction in the left periventricular white matter.

the right side of his body for 15–20 minutes, which he ignored. His medical and family history revealed no other risk factors. Neurological examination revealed left hemiparesis and hemihypoesthesia. Cranial CT scan was normal. Diffusion MRI showed acute diffusion restriction in the left periventricular white matter (Figure 3). While extensive etiological investigation found no abnormality, it was learned from the patient's relatives that he had been using methamphetamine at least four days a week for the last two months.

#### Report ethics

Written informed consent was obtained from the patients for the publication of this case report and the accompanying images.

#### DISCUSSION

Illicit drug use is associated with hemorrhagic and ischemic strokes in young patients. Even when clinical and radiological findings are uncertain, toxicological examination should be considered in all patients.

As the pathogenesis of ischemic strokes in drug users varies considerably, the elucidation of the pathways is important for a patient-specific approach. Young drug users with strokes were reported to have lower rates of hypertension and diabetes mellitus compared with non-drug users with higher levels of cigarette and alcohol consumption (5).

Cocaine use tends to lead to thrombosis by causing vasoconstriction with calcium channel blockage, low



levels of thromboxane, increased platelet aggregation, and decreased levels of angiotensin III and protein C (6). In addition, arteriolar fibrosis and degeneration of the tunica media can cause hemorrhagic strokes (7). Underlying vascular pathologies such as aneurysms and vascular malformations were observed in approximately 50% of patients with hemorrhagic complications caused by cocaine use (6). Therefore, angiographic examination can be useful in terms of monitoring vascular irregularities in chronic drug users (6).

Although cocaine and methamphetamine have similar physiological and pharmacological effects, methamphetamine has a longer half-life and therefore more prolonged systemic effects (8), which usually (80%) manifest with hemorrhagic strokes (as a result of direct vascular toxicity), vasculitis and hypertension (8). Ischemic strokes due to vasospasm can also be seen (6,8,9).

Hypoperfusion infarcts secondary to orthostatic hypotension are observed mostly in cannabis use (10). It has been shown that intracranial stenosis develops especially in the case of long-term use. Arrhythmia, vasospasm, vasculitis, and increased carboxyhemoglobin levels were shown to be other causes of stroke in cannabis users (11).

Bacterial endocarditis should also be kept in mind in injection drug users (12). Care should be taken that non-specific symptoms such as transient paraesthesia, headaches, speech disorders, and visual defects in patients with a history of drug use may be associated with drug-induced cerebral vasospasms and perhaps be a precursor to stroke (4,7). The use of psychostimulants such as cocaine and methamphetamine has been shown to be associated with higher rates of stroke.

In conclusion, illicit drug use, often overlooked in clinical practice, should be toxicologically investigated in young stroke patients, even if not reported anamnestically. The preventive medicine efforts should include raising awareness of addiction-related complications.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. The United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2017 (2017). Available at: [www.unodc.org/wdr2017](http://www.unodc.org/wdr2017) (accessed: 01.02.2021).
2. Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014;142:1–13.
3. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol.* 2000;7(6):595–606.
4. Montoya-Filardi A, Mazón M. The addicted brain: imaging neurological complications of recreational drug abuse. *Radiologia.* 2017;59:17–30.
5. Caplan LR, Hier DB, Banks G. Current concepts of cerebrovascular disease—stroke: stroke and drug abuse. *Stroke.* 1982;13:869–72.
6. Hagan IG, Burney K. Radiology of recreational drug abuse. *Radiographics.* 2007;27(4):919–40.
7. Fonseca AC, Ferro JM. Drug abuse and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:325.
8. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:1079–91.
9. Indave BI, Sordo L, Bravo MJ, Sarasa-Renedo A, Fernández-Balbuena S, De la Fuente L, Sonogo M, Barrio G. Risk of stroke in prescription and other amphetamine-type stimulants use: A systematic review. *Drug Alcohol Rev.* 2018;37(1):56–69.
10. Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN, et al. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke.* 2013;44:2327–9.
11. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:495–502.
12. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore–Washington Young Stroke Study. *Neurology.* 1998;50:1688–93.

# The emergency management of three pediatric cases of button battery ingestion with complications

Komplikasyonlu üç düğme pil yutma vakasının çocuk acil serviste yönetimi

## Abstract

Button battery ingestion (BBI) is an increasingly common pediatric condition, both nationwide and worldwide. Management algorithms, including treatment with honey or sucralfate within the first 12 hours, should be prepared for use in the emergency care of patients with suspected BBI without initial complications. In this report, we present three pediatric patients who presented to the emergency department with different symptoms and complications and were diagnosed with BBI.

**Keywords:** button battery; honey; sucralfate

## Öz

Çocuklarda düğme pil yutma (DPY) gerek ülke gerekse dünya genelinde giderek sık rastlanan bir durumdur. İlk 12 saat içinde bal veya sukralfat ile tedavi dahil olmak üzere, DPY şüphesiyle getirilen ve ilkin komplikasyon gözlenmeyen hastalarda kullanılacak acil bakım yönetim algoritmaları oluşturulmalıdır. Bu yazıda farklı semptom ve komplikasyonlarla acil servise getirilip DPY tanısı alan üç çocuk hasta sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** bal; düğme pil; sukralfat

Ozlem Colak<sup>1</sup>, Oksan Derinoz Guleryuz<sup>1</sup>, Songul Tomar Guneyusu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Pediatric Emergency, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Gazi University

Received/Geliş : 23.02.2021

Accepted/Kabul: 10.05.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.884744

Corresponding author/Yazışma yazarı

Özlem Çolak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara, Turkey  
E-mail: drozlem\_6806@hotmail.com

ORCID

Ozlem Colak: 0000-0001-7939-8506  
O. Derinoz Guleryuz: 0000-0001-7348-0656  
S. Tomar Guneyusu: 0000-0003-0573-978X

## INTRODUCTION

Button batteries are used in many household devices today, including watches, calculators, scales, blood glucose meters, and hearing aids. Most of these devices are easily accessible to children, who can perceive them as toys (1,2). The use of lithium batteries with higher voltage and greater potential of chemical damage has been increasingly common (3), with a parallel increase in the pediatric cases of button battery ingestion (BBI).

In patients who present to the emergency department with suspected BBI, prompt (pre-)diagnosis and treatment are important to reduce the risk of developing complications with high morbidity and mortality (4). Patients are diagnosed either anamnestically or regarding the subsequent symptoms, which are usually nonspecific, such as vomiting and cough, leading to delayed diagnosis (4).

In this report based on three patients admitted to our pediatric emergency department (PED), we aimed to offer recommendations using the current guidelines in order to prevent the development of complications in patients with BBI.

## CASES

### Case 1

A 10-month-old male patient with no history of illness or medication was admitted with the complaints of black stool during the last three days, pallor for a day, and decreased activity. It was learned that he was defecating twice a day and his stool was black-colored, with no fresh blood in it. The admission heart rate (HR) was 150 /min, and other vital signs were normal. Physical examination revealed no pathology. The patient was observed with a pre-diagnosis of upper gastrointestinal bleeding and given 20 mL/kg saline. The values were as follows: hemoglobin (HGB), 7.9 gr/dL; hematocrit (HTC), 25.7%; mean corpuscular volume (MCV), 83.4 fL; red blood cell distribution width (RDW), 13.4%; white blood cell count (WBC),  $21.8 \times 10^3$ ; absolute neutrophil count (ANC),  $9.3 \times 10^3$ ; absolute lymphocyte count (ALC):  $11 \times 10^3$ ; blood urea nitrogen (BUN), 34 mg/dL (normal range [NR]: 5–18 mg/dL); and creatinine: 0.32 mg/dL (NR: 0.16–0.39 mg/dL). Electrolytes were found to be nor-

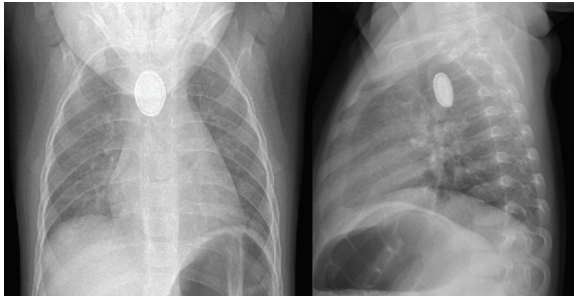
mal. The venous blood gas values were as follows: pH, 7.34;  $p\text{CO}_2$ , 26.5 mmHg;  $\text{HCO}_3$ , 16 mmol/L; lactate, 2.4 mmol/L; and base excess, -10 mmol/L. Direct abdominal radiography (DAG) showed a round body, which was thought to be a button battery (Figure 1). When talking to the family again, it was learned that the battery of a scale used in the house was missing. Treatment with proton pump inhibitor (PPI) infusion, ceftriaxone, and metronidazole was started. The values at the third hour were as follows: body temperature, 37.3°C; heart rate, 172 /min, respiratory rate, 40 /min; systolic blood pressure, 90 mmHg; HGB, 6.6 gr/dL; HTC, 21%; MCV, 83.4 fL; RDW, 13.2%; WBC,  $17 \times 10^3$ ; ANC,  $9.4 \times 10^3$ ; and ALC,  $6.9 \times 10^3$ . Hemorrhagic shock was considered because the blood pressure values were at the lower limit for the age of the patient, with a low HTC value and continued tachycardia despite receiving 20 mL/kg saline three times. Adrenaline infusion and fluid therapy were administered until the blood product was prepared. The patient was transferred to the pediatric intensive care unit for erythrocyte transfusion. After clinical stabilization was achieved, the button battery, which caused mucosal erosion and an ulcerated lesion in the stomach fundus, was removed endoscopically. The PPI and adrenaline infusions were discontinued as the patient had no postoperative bleeding, with stable vital signs. Treatment with sucralfate was started. After two days of intensive care follow-up and one day in the ward, the patient was discharged with the recommendation that the sucralfate treatment be continued. However, no follow-up revisit was made by the family.

### Case 2

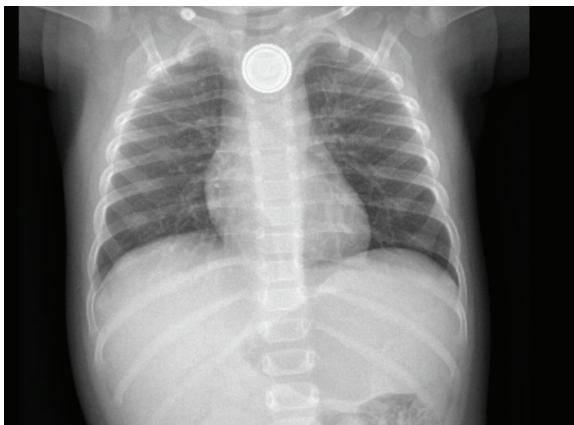
A previously healthy 28-month-old male patient with no history of medication presented with the complaint of vomiting. It was learned that he started vomiting the day before his admission, vomiting small amounts without bile, two or three times a day, with no additional symptoms. He had been taken to an external center before his admission and evaluated with DAG and abdominal ultrasonography (USG). No pathology had been found and he was then sent to our hospital for hydration. Similarly, we found that the general condition of the patient was good, with stable vital signs. DAG and complete urinalysis were normal. The



**Figure 1.** Radiopaque body seen at the level of the lumbar vertebrae 1–2 on direct abdominal radiography.



**Figure 2.** Radiopaque body seen at the level of the thoracic vertebrae 3–4 on anterior chest radiography. The double-ring appearance of the battery is seen.



**Figure 3.** Radiopaque body seen at the level of the thoracic vertebrae 1–2 on anterior chest radiography. The double-ring appearance of the battery is seen.

patient, who did not need intravenous hydration and tolerated oral feeding, was fed during a three-hour follow-up without vomiting and discharged with recommendations.

Two days after the first admission, the patient was readmitted to the emergency service because the vomiting continued together with a fever starting approximately 12 hours after discharge. The patient was examined and his general condition was found to be good with stable vital signs and no pathological finding, except for decreased tears. The oral mucosa was wet and skin turgor tone was normal. The patient was considered to be slightly dehydrated and hydration was started. A chest radiograph was taken to rule out lower lobe pneumonia, given that the vomiting continued for three days and fever for two days without a clear etiology. A round body compatible with a button battery was seen in the esophagus on the lateral graph (Figure 2). Talking to the family, it was understood that the battery of the blood glucose meter at their home was missing. Treatment with ceftriaxone was started. Computed tomography (CT) showed no sign of mediastinitis because more than 48 hours had passed. Thoracic CT showed a nodular metallic body compatible with a battery with a diameter of 18 mm at the level of the thoracic vertebrae 3–4. In esophagoscopy, it was observed that it adhered to the surrounding tissues and fibrin tissue was formed. The battery was removed by separating it from adherent tissues. The patient was discharged after a five-day follow-up in the ward, during which he developed stenosis in the esophagus and dilatation was required three times.

### Case 3

A previously healthy 10-month-old male patient presented with suspected BBI. The family had been unable to find a button battery used in the controller of a toy during the last 2.5 hours. It was learned that they had visited an external center and a battery had been seen in the esophagus on direct radiography. He had vomited three times before admission. His vital signs were stable and physical examination was normal. Direct radiography showed a body compatible with a button battery in the proximal esophagus (Figure 3). Endoscopy was done approximately one hour after admission to our clinic, but the battery could not



be removed because it was embedded in the mucosa and covered with fibrin tissue, and was pushed into the stomach. Prophylactic antibiotherapy with sulbactam/ampicillin (SAM) was initiated. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum were detected immediately after the endoscopy and esophageal perforation at the sixth hour. The patient was operated on by the pediatric surgeon at the tenth hour, and the battery was removed from the stomach, with gastrostomy and tube thoracostomy. The SAM treatment was discontinued and treatment with meropenem was started. On the 3<sup>rd</sup> postoperative day, the gastrostomy nutrition was started and gradually increased. In the following period, the fluid content coming from the thoracic tube decreased and the tube was withdrawn. No leak was detected in the esophagography performed on the postoperative 14<sup>th</sup> day, and oral nutrition was started. In the postoperative 2<sup>nd</sup> month the gastrostomy was closed because the patient resumed full oral nutrition. He was being followed up in the postoperative 3<sup>rd</sup> month without any sequelae.

### Report ethics

Verbal informed consent was obtained from the parents of the patients for the publication of this case report and the accompanying images.

---

## DISCUSSION

The first two of our patients were admitted with nonspecific symptoms (black stool, pallor, vomiting) and diagnosed as a result of the evaluation at the emergency room. The BBI time was unknown. Although the third patient appeared to present earlier with suspected BBI, the reliability of the history reported by the family was considered to be low regarding the complications that developed. In cases of BBI, early admission to the emergency department and immediate endoscopic removal of the ingested battery are crucial to prevent complications. However, most of the time the exact time of ingestion cannot be determined.

BBI is particularly common and a major cause of morbidity and mortality in children under the age of 5 years. Button batteries, including lithium batteries with higher voltages and greater potential of chemical and electrical damage, have recently been used

in many areas (5). Batteries cause mucosal damage through three known mechanisms: (i) direct pressure, (ii) the chemical content of the battery, and (iii) the electric current between the poles of the battery and the mucosa. Complications are often caused by necrosis due to electric current. In the area where the negative pole touches the mucosa, hydrolysis occurs in an alkaline environment within the first 15 minutes and liquefaction necrosis develops affecting deeper tissues within the next two hours (5). For this reason, the removal of the battery within the first two hours is very important to prevent damage progression and complications. The most important reason for the complications in our cases was the late arrival of the patients to our PED.

The post-BBI symptoms of cough, vomiting, difficulty in swallowing, and fever are nonspecific and the diagnosis is often made when the patient is admitted with suspected BBI. In a review of 188 children with BBI (6), the common symptoms were reported to be dysphagia (30.2%), cough (26.4%), fever (26.4%), and vomiting (17.3%). It was also reported that when there was no suspicion by the family or caregiver, the diagnosis was delayed leading to more serious complications (7). Similarly, the first two of our patients presented with the nonspecific symptoms of black stool and vomiting, which are frequently encountered in the emergency department, and the diagnosis was made incidentally during the etiological investigation. Nonspecific symptoms, coupled with no reported history of BBI, reduced the chance of early intervention.

The time from battery localization to battery removal is also important (5). The longer this period, the higher the risk of developing complications (7). In cadaveric and live piglet studies, it was shown that treatment with honey or sucralfate delayed esophageal damage and optimally neutralized the pH increase in the esophagus (8,9). Batteries that could be located in the esophagus should be checked with anteroposterior and lateral radiography. Honey or sucralfate should be given every 10 minutes. After the first evaluation and the first dose of honey or sucralfate, the location of the battery should be determined by direct radiography (8).

Cadaveric and live piglet studies comparing honey and sucralfate found that honey was more effective and



should be the first choice in all patients aged >1 year. It has been reported that up to six doses of honey and three doses of sucralfate can be given (10 mL/dose) until the battery is removed (3,4,8,9). Honey was not given to our first two patients, who had complications in the later period, and our third patient was not given sucralfate because the duration of endoscopy was very short and because its effect on image quality during endoscopy was unknown.

Regardless of patient age and battery diameter, all batteries located in the esophagus should be removed endoscopically as soon as possible. Patients with batteries located in the stomach or more distally, aged >12 years, asymptomatic, and with batteries <12 mm in diameter and known not to have been ingested with a magnet can be followed up in an outpatient setting. In asymptomatic patients, batteries that seem to progress with passage can be followed for 10 to 14 days until they are excreted with stool. In patients aged <6 years and with a battery diameter known to be  $\geq 15$  mm, the battery should be removed endoscopically if it is still seen to be in the stomach after four days of follow-up. When endoscopy is done, the patient should be evaluated with bronchoscopy for complications. When the battery is removed from the esophagus with no evidence of perforation, washing with acetic acid (50–150 mL, 0.25%) or saline is recommended to minimize the alkaline damage in the area (5–8,10). In animal experiments acetic acid was found to be more effective than saline (9). In our cases, washing with saline was applied only in Case 2.

Although the importance of intervention within the first 2 hours of BBI is emphasized in many publications, it has been shown that serious complications developed even in cases where battery removal was done within the first hour (9,11). A study evaluating 290 severe cases of BBI reported that esophageal perforation developed in 65% of the patients, within 11 hours after battery removal (12). Although our third patient was admitted within the first 3 hours according to the account of the family, the fact that he developed perforation suggests that the information given by the family was not reliable.

In agreement with our views, the literature shows that treatment with honey (in patients aged >1 year) and sucralfate (in those aged <1 year) has begun to be

included in the BBI management algorithms within the first 12 hours, as a critical measure to minimize the development of pre-endoscopy complications. In conclusion, families and caregivers should be given preventive information about BBI as it has been an increasingly common condition, both nationwide and worldwide. When the family or caregivers do not suspect and report that BBI might have occurred, clinical suspicion becomes essential for early diagnosis because of the nonspecific symptoms.

### Conflict-of-interest and financial disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose. The authors also declare that they did not receive any financial support for the study.

### REFERENCES

1. Jatana KR, Chao S, Jacobs IN, Litovitz T. Button battery safety: industry and academic partnerships to drive change. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52(1):149–61.
2. Tekin F, Taner OF, Ceran C, Tekin O. Ulceration caused by a small alkaline battery: case report and literature review. *Turk J Plast Surg.* 2017;25(1):39–42.
3. Hoagland MA, Ing RJ, Jatana KR, Jacobs IN, Chatterjee D. Anesthetic implications of the new guidelines for button battery ingestion in children. *Anesth Analg.* 2020;130(3):665–72.
4. Lerner DG, Brumbaugh D, Lightdale JR, Jatana KR, Jacobs IN, Mamula P. Mitigating risks of swallowed button batteries: new strategies before and after removal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):542–6.
5. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, White NC, Marsolek M. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics.* 2010;125(6):1168–77.
6. Buttazzoni E, Gregori D, Paoli B, Soriani N, Baldas S, Rodriguez H, et al. Symptoms associated with button batteries injuries in children: an epidemiological review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2200–7.
7. Jatana KR, Litovitz T, Reilly JS, Koltai PJ, Rider G, Jacobs IN. Pediatric button battery injuries: 2013 task force update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(9):1392–9.
8. The National Capital Poison Center. Button Battery Ingestion Triage and Treatment Guideline. Available at: [www.poisson.org/battery/guideline](http://www.poisson.org/battery/guideline) (accessed: 13.1.2021).
9. Anfang RR, Jatana KR, Linn RL, Rhoades K, Fry J, Jacobs IN. pH-neutralizing esophageal irrigations as a novel mitigation strategy for button battery injury. *Laryngo-*

- scope. 2019;129(1):49–57.
10. Jatana KR, Rhoades K, Milkovich S, Jacobs IN. Basic mechanism of button battery ingestion injuries and novel mitigation strategies after diagnosis and removal. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1276–82.
  11. Eliason MJ, Melzer JM, Winters JR, Gallagher TQ. Identifying predictive factors for long-term complications following button battery impactions: a case series and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:198–202.
  12. Soto PH, Reid NE, Litovitz TL. Time to perforation for button batteries lodged in the esophagus. *Am J Emerg Med*. 2019;37(5):805–9.

# Çiğneme fonksiyonu: anatomi, fizyoloji ve nörolojik kontrol

Chewing function: anatomy, physiology, and neurological control

## Öz

Yiyeceklerin dişler ile öğütülmesi ve tükürük ile karıştırılarak yutulabilir bolus haline getirilmesi olarak tanımlanan çiğneme, kemik, kas ve yumuşak dokular gibi birçok yapının koordinasyon içinde çalışmasını gerektirir. Çiğneme bozukluğunda doğru değerlendirme, olası nedenlerin tanımlanması ve hastaya özel tedavi yaklaşımının belirlenmesi için çiğneme görevli yapıların, büyümeye bağlı değişikliklerin ve nörolojik kontrol mekanizmalarının iyi bilinmesi şarttır. Bu çalışmada tüm bu etmenlere dair bilgiler derlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** beslenme durumu; çiğneme; yutma

## Abstract

Chewing, defined as the grinding of food with the teeth and its mixture with saliva and transformation into a swallowable bolus, requires coordinated operation of many structures including bone, muscle, and soft tissues. For accurate assessment, identification of possible causes, and determination of a patient-specific therapeutic approach, it is essential that the structures, developmental changes, and neurological control mechanisms involved in chewing be known well. The present study reviews information on all these factors.

**Keywords:** deglutition; mastication; nutritional status

## Selen Serel Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi

Geliş/Received : 24.03.2021

Kabul/Accepted: 15.04.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.902646

**Yazışma yazarı/Corresponding author**

**Selen Serel Arslan**

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye  
E-posta: selen.serel@hacettepe.edu.tr

**ORCID**

S. Serel Arslan: 0000-0002-2463-7503

## GİRİŞ

Çiğneme; katı besinin ağza kabulü, azı dişleriyle öğütülmesi, tükürük ile karıştırılması ve lokma hale getirilmesi işlemlerini içerir (1-3). Yutulabilir bolus büyüklüğünün elde edilmesi, yabancı cisim reaksiyonunun engellenmesi ve de diş ve diş eti sağlığı, gerekli besinlerin alımı ve yeterli beslenme için gereklidir (1,2,4).

Çiğneme fonksiyonunun etkili bir şekilde gerçekleştirilemeyip alınan katı besinin bolus haline getirilmesinde yetersizlik olmasına çiğneme bozukluğu denir (4). Çiğneme bozukluğunda besini ağızda bekletme, çiğnenemeyen besini ağızdan dışarı atma, besini dudak ve dil arasında sıkıştırarak parçalamaya veya emerek öğütmeye çalışma, yutma esnasında öğürme ve boğulma, kusma gibi semptomlar görülmektedir. Çiğneme bozukluğu nedeniyle öğünün sadece sıvı ve püre kıvamında besinlerden oluşması yeterli besin alımını engelleyebilmekte, büyümeyi etkileyebilmektedir (5-7). Çocuklarda aynı zamanda olumsuz yeme davranışları, ailelerin beslenme ile ilişkili yaşam kalitesi etkilenimi de artmaktadır (7). Bu nedenle çocuklarda çiğneme fonksiyonunun erken dönemde değerlendirilmesi ve uygun terapi planının yapılması çok önemlidir.

Çiğneme bozukluğunda doğru değerlendirme, olası nedenlerin doğru yorumlanması ve hastaya özel terapi hedeflerinin belirlenmesi için çiğneme fonksiyonunda görevli yapıların, büyüme ile gerçekleşen değişikliklerin ve nörolojik kontrol mekanizmalarının bilinmesi şarttır. Dolayısıyla bu çalışmada çiğneme fonksiyonunun anatomi, fizyoloji ve nörolojik kontrolüne dair bilgiler derlenmiştir.

## ANATOMİ

Çiğneme sindirimin ilk basamağıdır ve öğrenilen bir davranış olarak tanımlanabilmektedir. Birçok yapının birlikte çalışmasını gerektiren bir hareketler zinciridir. Çiğneme görev alan yapılar; kemikler, kaslar, dişler ve yumuşak dokular olmak üzere dört ana başlık altında değerlendirilebilir (8,9).

### Kemik yapılar

Çiğneme fonksiyonuna katılan kemikler maksilla (üst çene) ve mandibuladır (alt çene). Maksilla ve mandibula birbirine temporomandibular eklem (çene eklemi) ile bağlıdır (10).

Çiğneme esnasında çene hareketleri bu ekleme meydana gelir. Fibröz kıkırdaktan oluşan bir disk ile kompleks bir yapıya sahip olan eklem, depresyon, elevasyon, protraksiyon, retraksiyon ve rotasyon hareketleri yapabilmektedir. Mandibula ile damak arasındaki boşluk da oral kaviteyi oluşturmaktadır. Oral kavite çiğneme ve yutma fonksiyonlarının gerçekleşmesi için spontan bir boşluk sağlamaktadır. Çiğnemenin gerçekleştiği bölgedir (11,12).

### Kaslar

Ağız açıldığında mandibula başı eklem diskiyle birlikte öne doğru kaymaktadır. Öne kayma devam ederken mandibula başı disk alt yüzünde rotasyon hareketi gerçekleştirmektedir (13). Bu hareket, çiğneme ve öğütme için gereklidir.

Çenenin yukarı hareketiyle ağzın kapanışını sağlayan kaslar temporalis, masseter ve pterigoideus medialis kaslarıdır. Çenenin öne ve aşağı hareketiyle ağzın açılışını sağlayan kas ise pterigoideus lateralis kasıdır (14). Çene protraksiyonundan p. medialis ve lateralis kasları sorumluyken, çene retraksiyonundan temporalis kasının arka lifleri sorumludur. Çenenin lateral yönde hareketini sağlayan kaslar da p. medialis ve lateralis kaslarıdır. Bu kasların tekrarlı kasılmaları ile çenenin sağ ve sol yöne hareketi sağlanmaktadır. Bir taraf p. lateralis, karşı taraf p. medialis ile birlikte çalışarak çeneyi karşı tarafa doğru hareket ettirir. Örneğin sağ p. lateralis ile sol p. medialis birlikte çalışarak çeneyi sola doğru iterken, sol p. lateralis ile sağ p. medialis birlikte çalışarak çeneyi sağa doğru iter (15). Bu hareketler özellikle çiğnemenin besinin işlenmesi kısmını içeren öğütme işlevinde gereklidir (3).

Çiğneme fonksiyonunda diğer önemli kaslar mimik kaslarıdır; bunlar ağız, göz ve burun etrafında olmak üzere yüz ve kafa iskeletini oluşturan kemik ve kıkırdaklardan başlayarak derinin iç yüzüne tutunurlar (16). Çiğneme en fonksiyonel mimik kasları, dudakların kapanmasına ve ağız içi basıncının ayarlanmasına yardım eden orbikularis oris ve buksinatör kaslarıdır (3).

Çiğneme kaslarının yanı sıra suprahioyid ve infrahyoid kaslar da çiğnemeye yardımcı kaslar olarak işlev görür. Birincil işlevleri hyoid kemik ve larenksin yukarı ve aşağı hareketini sağlamak olan bu kaslar, çiğneme esnasında ağız açmaya yardım eder (17).

## Dişler

Öğütme işlevi için dişlerin varlığı, diş ve diş etlerinin sağlığı oldukça önemlidir. "Süt dişleri" denen ilk dişler (orta kesiciler, yan kesiciler, köpek dişi, birinci azı ve ikinci azı) 6 aylıkken çıkmaya başlar ve toplam sayıları 20'yi bulur. Daimi dişlerin (orta kesiciler, yan kesiciler, köpek dişi, küçük azı, birinci büyük azı ve ikinci büyük azılar) gelişimi ise ilk kalıcı dişin görünmesiyle 6 yaş civarında başlar ve son süt dişinin düşmesiyle biter. Toplam sayıları 32'dir (18). Çene stabilitesi ve öğütme işlevi diş sürümündeki değişikliklerle birlikte gelişir (36).

Dişler ısırma ve öğütme işlevleri için gereklidirler. Kesici dişler herhangi bir öğütme işlevi gerçekleştirmeden, yiyecekleri daha küçük parçalara ayırmak için ısırma rol alır. Süt ve daimi büyük azı dişleri esas olarak yiyecekleri öğütmeye ve karıştırmaya yardımcı olan dişlerdir. Birçok erişkinde üçüncü azı dişleri (yirmilik dişler) de bulunmaktadır; fakat bunlar çiğneme-ye nadiren katkıda bulunur (36).

Çiğneme bozukluğu olan çocuklarda dişlenmenin geciktiği bilinmektedir (19). Süt dişlerinin ve diş etlerinin sağlıklı olması daimi dişlerin çıkışı ve sağlığı açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle ağız ve diş sağlığı bebeklikten itibaren önemsenmelidir (20,21).

## Yumuşak dokular

Çiğneme fonksiyonu için diğer önemli yapılar dudaklar, yanaklar ve dildir (22). Dudaklar ağza besin kabülünde ve besinin ağız içinde tutulmasında, yanaklar ise ağız içi basıncının ayarlanması ve bolusun paketlenmesi aşamalarında görev alır. Yeterli ağız içi basınç oluşturulamadığında ağız içinde besinin kontrol ve iletiminde sorun yaşanabilmekte, yutma sonrasında da kalıntılar olabilmektedir (11).

Dil çiğneme en önemli organdır. Besin dilin lateral ve rotasyonel hareket kombinasyonları ile azı dişleri üzerine taşınır ve öğütme esnasında o bölgede tutulur. Bolus haline getirilmiş, yutulmaya hazır besinin farengeal bölgeye taşınması da dil ile sağlanır (23). Bu nedenle dil kasları çiğneme fonksiyonunda kilit öneme sahiptir. Bu kaslar intrinsik ve ekstrinsik kaslar olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. İntrinsik dil kasları dilin kendi içindeki dört kastır. Longitudinalis superiyor ve inferiyor kasları dilin boyunu kısaltmaktadır. Dili yukarı doğru kıvrarak konkavlaştırır

longitudinalis superiyor iken, aşağı doğru kıvrarak konveksleştirir inferiyor kastır. Transvers kas dili daraltır ve uzatır. Vertikal kas ise dili düzleştirir ve genişletir. Ekstrinsik dil kasları (genioglossus, hiyoglossus, kondroglossus, stiloglossus ve palatoglossus) ise dışarıdan başlayıp dilde sona eren kaslardır. Genioglossus kası dili dışarı çıkarır, aşağıya bastırır. Hiyoglossus ve kondroglossus kasları dili geriye ve aşağı doğru çeker. Stiloglossus kası dili arkaya ve yukarı doğru çeker. Palatoglossus kası ise dil kökünü yukarı kaldırır (24).

Ağız içi tükürük salgısı da çiğneme fonksiyonu için önemlidir (25). Ağız boşluğuna açılan (parotis, submandibular, sublingual olmak üzere) üç çift büyük ve oral mukozada yer alan birçok küçük tükürük bezi bulunur. Ana tükürük bezleri salyanın %95'ini üretir. İstirahatte submandibular ve sublingual bezler, aktivite (konuşma, beslenme vb.) esnasında ise parotis bezi daha aktiftir. Tükürük besinlerin nemlendirilmesinde, bolus formasyonunda ve kayganlaştırıcı etkisiyle bolusun iletilmesinde görev alır. Suyun yanı sıra protein, enzim ve elektrolitler içerir. Ağız ve diş sağlığında ve sindirim sürecini başlatmakta oldukça önemlidir (21).

## GELİŞİM

Çiğneme görevli tüm yapılar büyümeyle birlikte bir dizi değişikliğe uğrar. Yapılardaki değişikliklerle birlikte çiğneme de gelişir.

Kemik yapıların gelişimi genişlik, yükseklik ve uzunluk ölçüleriyle değerlendirilir. Mandibulanın uzunluğunun doğumda yaklaşık 30 mm olduğu, 6 yaşında 55 mm'ye çıktığı, hem mandibulanın hem maksillanın gelişimle birlikte ortalama 20-25 mm uzadığı gösterilmiştir (26). Damak genişliğinin doğumda 26 mm olduğu ve 12. ayda 32 mm'ye çıktığı (27), yüksekliğinin ise doğumda ortalama 9 mm olduğu ve 11,5 mm'ye kadar çıktığı görülmektedir. Daha az çalışılmış olmakla birlikte, damak uzunluğunun ise yaşamın ilk yılında ortalama 25 mm'den 32 mm'ye çıktığı, 6 yaşında ortalama 43 mm olduğu belirtilmiştir (28). Bir manyetik rezonans çalışmasında sert damağın gelişiminin doğum sonrası ikinci hafta ile iki yaş arasında hızla arttığı, bu süre içinde erişkin boyutunun %84'üne ulaştığı bildirilmiştir (26). Literatüre göre kemik boyutlarındaki esas değişiklikler yaşamın ilk bir yılında



olmaktadır (26–28). Bu nedenle orofasiyal gelişim için bu süre içinde uygun besin geçişlerinin gerçekleşmesi şarttır.

Kaslardaki değişiklikler konusunda ise masseter ve temporalis kaslarının kalınlıklarını ölçen çalışmalar bulunmaktadır (29,30). Çünkü bu kasların gelişimi oklüzal durum, çiğneme fonksiyonu ve çiğneme kas aktivitesi için oldukça önemlidir (31). Masseter kas kalınlığı 59 aylık çocuklarda ortalama 9,47 mm, 73 aylık çocuklarda ise ortalama 10,03 mm olarak tespit edilmiştir (29). Erişkinlikte ise kas kalınlığının 13 mm'ye çıktığı gösterilmiştir. Büyüme ile birlikte kas kalınlığının artması, büyüme ile birlikte artan ısırma kuvvetini açıklamaktadır (30).

Isırma kuvveti, çiğnemenin işlevselliğini gösteren bir parametre olarak ele alınmaktadır (32). Yaş ve büyüme ile artan maksimum ısırma kuvvetinin 20 ila 40–50 yaşlarında sabit kaldığı ve ardından yaşlanmayla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda ısırma kuvvetinin cinsiyet, yüz yapısı, diş sayısı ve oklüzal temas ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (33,34). Tek taraflı posteriyor çapraz kapanışlı küçük çocuklarda çiğneme kas kalınlığı, ısırma kuvveti ve oklüzal temas üzerine bir çalışmada, erken karma dişlenme döneminde maloklüzyon varlığında fonksiyonel ve anatomik farklılıklar olduğu vurgulanmıştır (35).

Büyüme ile birlikte diş sayısı ve tipi de değişiklik göstermektedir. Mandibular orta kesici dişler genellikle 6. ayda görünmeye başlamaktadır. Süt dişi sürme sırası; orta kesici (8–12. ay), yan kesici (9–13. ay), birinci azı (13–19. ay), köpek dişi (16–22. ay) ve ikinci azı (25–33. ay) şeklindedir. Daimi dişlerin gelişimi, ilk kalıcı dişin görünmesiyle başlamakta ve son süt dişinin düşmesiyle bitmektedir. Çene stabilitesi ve öğütme işlevi diş sürümündeki değişiklikler ile birlikte gelişmektedir (36).

Büyümeyle birlikte ağız genişliği de artmaktadır. Yenidoğanlarda emme fonksiyonunun en az enerjiyle en etkili biçimde gerçekleşebilmesi için dil ve damak arası mesafe azdır, dil ağız içini doldurur (23). Emme pedlerinin varlığı da buna katkıda bulunur. Büyümeyle birlikte oral bölgede değişiklikler gerçekleşir. Dil ve damak arası mesafe artar; ağız boşluğu oluşur; oral fonksiyonlar için alan yaratılır. Altı ay ila 2 yıl yaşındaki çocukların farklı kıvamlarda besinlerle beslenme sırasındaki dudak ve dil hareketlerine dair bir çalışma-

da, yaş arttıkça çiğnemede ve kaşıktan besini temizlemede dudak kapanışının arttığı görülmüştür. Aynı zamanda bolus kontrolü için dil elevasyonunun da arttığı bildirilmiştir (37).

Belirtildiği üzere, çiğneme fonksiyonu yapılarıdaki değişimle birlikte gelişim göstermektedir. Yenidoğanlarda beslenme, emme fonksiyonu üzerine kuruludur. Bu dönemde dil hareketleri ön ve arka yönlüdür. Dört ila 6. ayda ön ve arka yönlü dil hareketi, yukarı ve aşağı yönlü harekete doğru kayar. Dil kontrolünün artması ile otomatik emme paterni istemli hale gelir. Bu dönem çocuklarda ek gıda alımına geçilmesi gereken devredir ve çiğneme için kritik bir dönemdir. Aile bu dönemde en önemli rolü oynamaktadır. Katı besine geçiş ne kadar gecikirse çocuğun çiğnenecek besinleri kabulü de o kadar geç ve zor olmaktadır (38). Böylece, çiğneme fonksiyonunun gelişiminde büyümeyle bağlı yapısal değişikliklerin yanı sıra gerekli deneyimin sağlanması da oldukça önemlidir.

Çiğnemenin gelişimi 8. aydan itibaren mandibuların yukarı ve aşağı yönlü hareketleri ile devam eder (39). Dokuzuncu ayda çiğneme sırasında çene kapalı pozisyonudadır. Onuncu ayda lateral dil hareketleri başlar. Çocuklar 12. ayda kontrollü ısırma yapabilir, besini dil ile orta hattan molar bölgeye transfer edebilir, öğütme yapabilir ve tekrar dil orta hattına getirebilir. Bu dönemde duyuşal girdiler sayesinde besinin yutulmaya hazır olup olmadığı algılanabilir. Besin yeterince öğütülmediyse ve bolus haline getirilmediyse çiğneme devam ettirilir. Çocuklar 15–18. aylarda vertikal ve diyagonal yönlerde daha koordine çene hareketleri sergiler. Rotasyonel hareketler 24–36. ayda başlar. Yirmi dördüncü ayda kontrollü ısırma ile besinin boyutuna göre çenenin açılış derecesi ayarlanabilir. Dört yaşında çiğneme fonksiyonu tamamen gelişmiş olmalıdır (30,40–42). Dört ila 6 aylık küçük çocuklar ile 7, 12, 35 aylık çocukları ve erişkinleri karşılaştıran önemli bir çalışmada, çiğneme fonksiyonu gelişiminin 7. ayda başladığı, çiğneme süresi, frekansı ve sayısı gibi çiğneme parametreleri açısından 35 aylık çocuklar ile erişkinler arasında belirgin bir fark bulunmadığı, bununla birlikte çiğnemenin 35 aylıkken henüz olgunlaşmadığı sonucuna varılmıştır (40). Çiğneme fonksiyonunun gelişiminin 8 yaşına kadar devam ettiği bildirilmiştir (41).

## FİZYOLOJİ

Bir çiğneme döngüsü; hazırlık fazı, ağız açma ve besinle temas fazı, besinin taşınması ve işlenmesi ve de sonlanma fazından oluşur (43). Bu aşamalardan herhangi birinde olan bozukluk, çiğneme bozukluğu olarak adlandırılır.

Hazırlık fazı çiğnenecek besinin büyüklüğüne ve katılığına göre ağız açılış miktarının ve ısırma kuvvetinin ayarlandığı fazdır. Besin alımında önce ağız açılır; besinle ilk temas ısırma ile gerçekleşir. Isırma, çiğneme ile karıştırılmamalıdır. Isırmada mandibula hareketi vertikal yönde ve orta hattadır. Çiğneme ise transvers ve horizontal hareket komponentleri de mevcuttur. Isırılarak ağza kabulü gerçekleşen besin dilin lateral ve rotasyonel hareketleri ile molar bölgeye taşınır. Bu faza besin taşınması fazı denir (44). Besin taşınması ardından besin işlenmesi fazına geçilir. Besinin molar bölgede tutulması için dil ve yanak fonksiyonlarının devam ettirilmesi gerekir. Molar bölgede tutulan besin seri öğütme ile parçalanır ve yumuşatılır. Bu evrede bolus formasyonu için tükürük ile karıştırma gerçekleşir. Sindirim enzimleri vasıtasıyla besin parçaları yumuşak, yapışkan ve kaygan hale getirilir. Böylece yutulmaya hazır hale getirilen bolus, yemek borusundan mukozaya zarar vermeden kolayca iletilir. Ağza alınan besinin öğütülmesi için gerekli çiğneme sayısı; besinin büyüklüğü, kıvamı, yoğunluğu ve (diş sayısı, çiğneme kas aktivitesi gibi) kişisel faktörlere bağlıdır (45,46). Yutulmaya hazır haline getirilen bolus, dilin yukarı ve geriye doğru hareketi ile farengel alana iletilir ve yutma ile işlev tamamlanır.

## NÖROLOJİK KONTROL

Çiğneme; besinle ilişkili periferik efektör sistem, intrinsik nöral patern ve merkezi sinir sistemi tarafından ortaya konan bir fonksiyondur.

Çiğneme için gerekli periferik girdi; oral mekanoreseptörlerden, periodontal kuvvet reseptörlerinden, çene eklemi reseptörlerinden ve kas gerim reseptörlerinden sağlanır. Çiğneme kaslarının aktivitesi periferik girdi sayesinde düzenlenir (47). Yüz ve diş etlerinin genel duyusunu, çiğneme kaslarının propriyoseptif impulslarını beşinci kranial (trigeminal) sinir taşır. Dilin 2/3 ön kısmının genel duyusunu beşinci krani-

yal, tat duyusunu yedinci kranial (fasiyal), 1/3 arka kısmının genel ve tat duyusunu dokuzuncu kranial (glossofarengal) sinir taşır. Tükürük salgısı da tat tomurcuklarında yer alan kemoreseptörler ve periodontal ligamentteki mekanoreseptörler ile direkt regüle edilir (15).

Literatürde topikal anestezi öncesi ve sonrası çiğneme hareketleri incelenmiş, anestezi ile oral iletim zamanında belirgin bir artış olduğu gösterilmiş, böylece oral bölgedeki duyu geri bildirim çiğneme için önemi vurgulanmıştır (48). Elektromiyografik bir çalışmada ise çiğneme döngülerinde oluşan ritmik hareketlerin yutma refleksinin başlatılmasında öncü olduğu gösterilmiş, çiğneme sırasında elde edilen propriyoseptif geri bildirimlerin yutma fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır (49).

Çiğneme fonksiyonu ritmik çene hareketleri birincil olmak üzere, dudak, yanak ve dilin tekrarlı hareketlerini içerir. Bu ritmik paternli hareketler beyin saptantral patern jeneratörleri tarafından düzenlenir (50). Ağız açma fazı süresince aktif olan motor nöronlar ile eş zamanlı olarak ağız kapama ile ilgili motor nöronlarda inhibisyon meydana gelirken, ağız kapama fazı süresince ağız kapama ile ilgili motor nöronlarda aktifleşme olur. Bu sayede duyu reseptörler ve merkezi sinir sisteminden alınan bilgilerle birlikte çiğnemenin temel ritmi ayarlanır (51). Ritmik motor aktivite 5., 7. ve 12. kranial sinir motor nükleusları yoluyla oluşturulur (2). Beşinci kranial sinir çiğneme kasları, 7. kranial sinir mimik kasları ve 12. kranial sinir dil kasları motor aktivitesinden sorumludur.

Nörolojik kontrole merkezi sinir sistemi de katılmaktadır. Çiğneme ile ilişkili kortikal alanlar serebral korteks, amigdala, bazal ganglionlar, orta beyindeki retiküler formasyon, hipotalamus ve serebellum olarak sıralanmaktadır (52). Literatürde bolus özellikleri, harcanan ısırma kuvveti gibi özelliklere göre beyin nöronal aktivitesinde bölgesel artışlar olduğu gösterilmiştir (53–55). Yirmi ila 31 yaşındaki 17 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, sakız çiğneme ve boş çiğneme hareketi esnasında sensorimotor korteks, suplementer motor alan, insula, talamus ve serebellumda bilateral olarak temsiliyet gözlenmiştir (53). On beş sağlıklı kişi üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, bolus sertliğine göre suplementer motor alan, dorsolateral prefrontal korteks, sol hemisferin superiyor temporal girusu,

premotor alan ve sağ hemisferin inferiyor pariyetal lobunun selektif olarak aktive olduğu belirtilmiştir (53).

Kortikal çiğneme alanları, duyu girdilerine bağlı olarak programlı hareket paterni ve santral patern jeneratörleri tarafından oluşturulan çiğneme paterninin devamlı modülasyonuna katılmaktadır. Korteks kontrolü çiğnemeyi başlatıp durdurma görevini üstlenmektedir (56).

## SONUÇ

Etkili çiğneme için baş ve boyun bölgesinde birçok yapının koordinasyon içinde çalışması gerekmektedir. Bu yapılar büyüme ile beraber değişim göstermektedir. Bu nedenle çiğneme fonksiyonunun doğru anlaşılması ve çiğneme bozukluğunun tespiti için bu yapıların ve zaman içindeki değişimlerinin, çiğneme fonksiyonunun gelişim basamaklarının ve nörolojik kontrol mekanizmalarının iyi bilinmesi şarttır. Böylece klinisyen hastanın yaşına göre değerlendirmeler yapabilir ve bozukluğa özel yaklaşımlarla çiğneme fonksiyonunun gelişimine katkıda bulunabilir.

## Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Peyron MA, Woda A, Bourdiol P, Hennequin M. Age-related changes in mastication. *J Oral Rehabil.* 2017;44(4):299–312.
- Lund JP, Kolta A. Generation of the central masticatory pattern and its modification by sensory feedback. *Dysphagia.* 2006;21(3):167–74.
- van der Bilt A, Engelen L, Pereira LJ, van der Glas HW, Abbink JH. Oral physiology and mastication. *Physiol Behav.* 2006;89(1):22–7.
- Serel Arslan S. Çocuklarda çiğneme bozukluklarına yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2020;29(3):168–74.
- Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PS, Boyd RN. Food and fluid texture consumption in a population-based cohort of preschool children with cerebral palsy: relationship to dietary intake. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(11):1056–63.
- Kuperminc MN, Stevenson RD. Growth and nutrition disorders in children with cerebral palsy. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(2):137–46.
- Serel Arslan S, Ilgaz F, Demir N, Karaduman AA. The effect of the inability to intake chewable food texture on growth, dietary intake and feeding behaviors of children with cerebral palsy. *J Dev Phys Disabil.* 2018;30:205–14.
- Silva AS, Carminatti M, Lavra-Pinto B, Franzone R, Araujo FB, Gomes E. Masticatory profile in children from three to five-years old. *Revista CEFAC.* 2016;18(3):568–80.
- Shaw SM, Martino R. The normal swallow: muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46(6):937–56.
- Ottria L, Candotto V, Guzzo F, Gargari M, Barlattani A. Temporomandibular joint and related structures: anatomical and histological aspects. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(ek 1):203–7.
- Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(11).
- Odabaş B, Gündüz Arslan S. Temporomandibular eklem anatomisi ve rahatsızlıkları. *Dicle Med J.* 2008;35(1):77–85.
- Dağ C, Özalp N, Dağ M. Temporomandibular eklem ve temporomandibular düzensizlik. *ADO Klinik Bilimler Derg.* 2011;5(1):782–90.
- Gezer Albayrak İ, Levendoğlu F. Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının sınıflandırılması, tanısı ve tedavisi. *Genel Tıp Derg.* 2016;26(1):34–40.
- Sancak B, Cumhuri M (ed.). *Fonksiyonel Anatomi, Baş-Boyun ve İç Organlar*, 6. ed. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2012.
- Westbrook KE, Nessel TA, Varacallo M. *Anatomy, head and neck, facial muscles* (2021). Erişim: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493209](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493209) (erişildi: 03.11.2020).
- Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero JA, Lorente M, Serra I, ve ark. *Anatomy of the temporomandibular joint. Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28(3):170–83.
- Ash MM, Nelson SJ. *Wheeler's Dental Anatomy, Physiology, and Occlusion*, 9. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003.
- Serel Arslan S, Demir N, Barak Dolgun A, Karaduman AA. Development of a new instrument for determining the level of chewing function in children. *J Oral Rehabil.* 2016;43(7):488–95.
- Soares MEC, Ramos-Jorge ML, de Alencar BM, Marques LS, Pereira LJ, Ramos-Jorge J. Factors associated with masticatory performance among preschool children. *Clin Oral Investig.* 2017;21(1):159–66.

21. Özşin Özler C, Öztürk Ş, Uzamış Tekçiçek M. Yutma bozukluğu ve ağız sağlığı. *Ankara Med J.* 2019;19(4):789–95.
22. Pereira LJ, Gavião MBD, van der Bilt A. Influence of oral characteristics and food products on masticatory function. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(4):193–201.
23. Logemann JA. Critical factors in the oral control needed for chewing and swallowing. *J Texture Stud.* 2014;45(3):173–9.
24. Sanders I, Mu L. A three-dimensional atlas of human tongue muscles. *Anat Rec (Hoboken).* 2013;296(7):1102–14.
25. Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis.* 2018;24(8):1399–416.
26. Vorperian HK, Kent RD, Lindstrom MJ, Kalina CM, Gentry LR, Yandell BS. Development of vocal tract length during early childhood: a magnetic resonance imaging study. *J Acoust Soc Am.* 2015;117:338–50.
27. Hohoff A, Stamm T, Meyer U, Wiechmann D, Ehmer U. Objective growth monitoring of the maxilla in full term infants. *Arch Oral Biol.* 2006;51:222–35.
28. Bruggink R, Baan F, Kramer GJC, Kuijpers-Jagtman AM, Bergé SJ, Maal TJJ, ve ark. Symmetry of palatal shape during the first year of life in healthy infants. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1069–76.
29. Castelo PM, Pereira LJ, Bonjardim LR, Gavião MB. Changes in bite force, masticatory muscle thickness, and facial morphology between primary and mixed dentition in preschool children with normal occlusion. *Ann Anat.* 2010;192:23–6.
30. le Révérend BJ, Edelson LR, Loret C. Anatomical, functional, physiological and behavioural aspects of the development of mastication in early childhood. *Br J Nutr.* 2014;111(3):403–14.
31. van Keulen C, Martens G, Dermaut L. Unilateral posterior crossbite and chin deviation: is there a correlation?. *Eur J Orthod.* 2004;26(3):283–8.
32. Koc D, Dogan A, Bek B. Bite force and influential factors on bite force measurements: a literature review. *Eur J Dent.* 2010;4(2):223–32.
33. Öz U, Ciğer P. Çiğneme fonksiyonları ve maloklüzyon. *Ata Diş Hek Fak Derg.* 2013;23(3):436–40.
34. Charalampidou M, Kjellberg H, Georgiakaki I, Kiliaridis S. Masseter muscle thickness and mechanical advantage in relation to vertical craniofacial morphology in children. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(1):23–30.
35. Castelo PM, Gavião MB, Pereira LJ, Bonjardim LR. Masticatory muscle thickness, bite force, and occlusal contacts in young children with unilateral posterior crossbite. *Eur J Orthod.* 2007;29(2):149–56.
36. The American Dental Association. For the dental patient. Tooth eruption: the primary teeth. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1619.
37. Meyer PG. Tongue lip and jaw differentiation and its relationship to orofacial myofunctional treatment. *Int J Orofacial Myology.* 2000;26:44–52.
38. Arvedson JC, Rudolph CD. Feeding and swallowing issues relevant to pediatric nutrition support. In: Baker SS, Baker RD, Davies AM (ed.), *Pediatric Nutrition Support.* Londra: Jones & Barlett; 2007:149–58.
39. Dovey TM, Martin C. Developmental cognitive and regulatory aspects of feeding disorders. In: Southall A, Martin C (ed.), *Feeding Problems in Children.* Oxford: Radcliff Publishing; 2011:94–110.
40. Wilson EM, Green JR, Weismer G. A kinematic description of the temporal characteristics of jaw motion for early chewing: preliminary findings. *J Speech Lang Hear Res.* 2012;55(2):626–38.
41. Manno GJ, Fox C, Eicher PS, Kerwin ME. Early oral-motor interventions for pediatric feeding problems: what, when and how. *J Early Intensive Behav Interv.* 2005;2(3):145–59.
42. Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(2):105–17.
43. Lepley C, Throckmorton G, Parker S, Buschang PH. Masticatory performance and chewing cycle kinematics. *Angle Orthod.* 2010;80(2):295–301.
44. Hiiemae KM. Mechanisms of food reduction, transport and deglutition: how the texture of food affects feeding behavior. *J Texture Stud.* 2004;35:171–200.
45. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis.* 2002;8(3):117–29.
46. Fontijn-Tekamp FA, van der Bilt A, Abbink JH, Bosman F. Swallowing threshold and masticatory performance in dentate adults. *Physiol Behav.* 2004;83(3):431–6.
47. Lund JP, Kolta A. Brainstem circuits that control mastication: do they have anything to say during speech? *J Commun Disord.* 2006;39(5):381–90.
48. Hatanaka H, Ono Y, Takahashi K, Komasa Y. Influence of oral sensation on mastication and deglutition. *J Osaka Dent Univ.* 2013;47(1):139–48.
49. Yoneda M, Saitoh K. Modification of masticatory rhythmicity leading to the initiation of the swallowing reflex in humans. *Dysphagia.* 2018;33:358–68.
50. Ertekin C, Aydoğdu İ, Seçil Y. Orofaringiyal yutmanın

- fizyoloji ve nörolojisi. Ege Tıp Derg. 2002;41(3):163-75.
51. Kayabekir M, Tuncer M, Türker K. Çiğnemenin nörofizyolojisi ve genel motor kontrol ile etkileşimi. Ata Diş Hek Fak Derg. 2016;26(4):146-51.
  52. Sessle BJ. Neural Basis of Oral and Facial Function. Amsterdam: Elsevier; 2014.
  53. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, ve ark. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. J Dent Res. 2002;81:743-6.
  54. Takahashi T, Miyamoto T, Terao A, Yokoyama A. Cerebral activation related to the control of mastication during changes in food hardness. Neuroscience. 2007;145(3):791-4.
  55. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, ve ark. Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. J Dent Res. 2003;82:657-60.
  56. Turker KS. Reflex control of human jaw muscles. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(1):85-104.



## 1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkelere belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
  - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya başka bir yere yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
  - Makale daha önce yayımlanmışsa ve(ya) alıntı yazı, tablo, fotoğraf gibi öğeler içeriyorsa evvelki yayın hakkı sahibinden ve(ya) bu öğelerin telif hakkı sahiplerinden yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir.
  - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, bu sunumun dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
  - Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun güncel ve bilimsel sözlüklerinde geçen yazımlar esas alınmalıdır. İngilizce yazılar Amerikan İngilizcesi ile yazılmalıdır.

## 2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar (yazışma yazarı), tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

## 3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesi içeren tüm orijinal araştırmalarda Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygunluk şarttır. Bu tip araştırmalarda yazarların, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında bu prensiplere uyduklarını ve ayrıca kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- "Hayvan" ögesi içeren orijinal araştırmalarda ise yazarlar, yazılarının GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, araştırmaları sırasında *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Vaka sunumlarında sunulan kişi ya da kişilerin kimliğinin açığa çıkıp çıkmadığına bakılmaksızın "bilgilendirilmiş onam" (*informed consent*) alınmalıdır.
- Çalışmaları ile ilgili direkt-endirekt bir ticari bağlantıları veya çalışmalarına maddi destek veren bir destekçileri varsa, yazarlar bunları ve bu ilişkilerinin doğasını (konsültan, diğer anlaşmalar) Editöre Sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "etik kurul onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundan .....tarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Söz-lü etik onay alınmıştır" ifadesi kullanılmamalıdır.

## 4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

## 5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

- Her tür bilimsel yazı için, *Word* dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Dergimiz İnternet sitesinden "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası"na dair örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Türkçe ve İngilizce form İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formun, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formun doldurulup gönderilmesi yeterlidir.
- Bilimsel yazı kabul edildikten sonra baskı öncesi kopyanın her sayfasının ve Telif Hakkı Devir Formu'nun tüm yazarlar tarafından ıslak imza ile imzalanması ve tüm bu evrakın BETİM Hasekisultan Mah., Topçu Emin Bey Çıkmazı, no. 4, 34096 İstanbul adresine posta yoluyla gönderilmesi gerekmektedir (tel. 0212 632 0369; faks 0212 632 0328). İlk başvuruda bunların elektronik olarak yüklenmesi yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

## 5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar *Microsoft Word*® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve *Times New Roman* karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör hakemlik ilkesi gereğince, "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu veya varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu özel ve tüzel kişilerin yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgileri yer alır. İnternet sitemizdeki örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlara ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfasında çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce "ÖZ" (çalışmanın yazım dili İngilizce ise *ABSTRACT*) bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimededen oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar sözcüklerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce *ABSTRACT* yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce *ABSTRACT*, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya *ABSTRACT* yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (*ABSTRACT*) bölümünde

- “Amaç (*Aim*),”
  - “Gereç ve Yöntemler (*Materials and Methods*),”
  - “Bulgular (*Results*),”
  - “Tartışma ve Sonuç (*Discussion and Conclusion*)”
- olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZ’de paragraflar içeriden başlamamalıdır.
- Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer alacak olan anahtar sözcüklerin sayısı en az iki, en fazla altı olmalıdır. Bunlar birbirinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalı ve alfabetik sıraya göre sıralanmalıdır. Örneğin: **Anahtar Sözcükler:** insan denekler; klinik araştırmalar; kontrollü deney; randomize kontrollü deney. İngilizce anahtar sözcükler *Medical Subject Headings (MeSH)* doğrultusunda verilmelidir. Anahtar sözcük seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya dair uygun sözcük girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri (TBT) doğrultusunda verilmelidir: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com).
  - ÖZ ve *ABSTRACT* bölümlerinden sonra ana metne yeni bir sayfada GİRİŞ bölümü ile başlanmalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve **kalın** olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
  - GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
  - Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; ..... (1). veya ..... (1,2). veya ..... (3-5).
  - Ana metinde paragraflar *Word* programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içeriden başlamalıdır.
  - Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalıdır. Yalnızca alt bölümler içindeki alt bölümlerin (alt-alt bölümlerin) başlıkları *italik* yazılmalıdır.
  - GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Görsel yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve **kalın** yazılmalıdır. Örneğin **Tablo 1.**, **Görsel 1.** Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, görsel yazıları ise ilgili görselin altında yer almalıdır.
  - Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde **Tablo 1.** veya **Görsel 1.** gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve görseller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Görsel ve tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise tablo/görsel altında 8 punto ile yazılarak açıklanmalıdır.
  - Görseller (örneğin fotoğraflar) metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Görsel alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (**Görsel 1.** Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
  - Daha önce basılmış görsel, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak görsel, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
  - Çalışmada veri analizi yapılmış ise GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak “İstatistiksel analiz” başlığı tanımlanmalı ve bu bölümde hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
  - BULGULAR bölümünde yöntem adları verilmemelidir.

- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

### 5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları derleme türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

### 5.3. VAKA SUNUMU / VAKA SERİLERİ VE DİĞER TÜRDEN YAZILAR

Orijinal araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları vaka sunumu veya vaka serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç maddede değişiklikler söz konusudur:

- Vaka sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

Bu üç ana yazı türünden başka;

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren, en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde,
  - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
  - Kaynak sayısı beş ile sınırlıdır.
  - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye atıf yapıldığı belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

### KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atıf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılması doğrudan ilişkilidir. Dergimizde Vancouver kaynak yazım stiline bir varyantı kullanılmaktadır.
- Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu ayrıştırmanın sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için kaynakların Vancouver kaynak yazım stiline göre yazılması büyük önem arz etmektedir. Dergimiz kaynak yazım kuralları, kaynak yazımın türüne göre aşağıda tanımlanmıştır.

### Dergi Makaleleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Makalenin başlığı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. Derginin adı [italik, kısaltılmış ve her harf öbeğinin ilk harfi büyük olarak]. Yıl;cilt(sayı):başlangıç sayfa numarası-bitiş sf. no. [mükerrer rakamlar çıkarılmış olarak].

## Örnek:

Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupressure decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analyst. J Acupunct Meridian Stud. 2015;8(5):220-8.

## Kitaplar İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın Adı [bağlaç, soru eki vb. hariç, tüm sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], [varsa] ed. [her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, [ya da varsa] çev. çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i, X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:göstermek istenirse kaynak gösterilen sayfa[lar].

## Örnek:

Ankaralı H, Cangür Ş, Sungur MA. Formülsüz Biyoistatistik. İstanbul: BETİM; 2015.

Beauchamp TL, Childress JF. Biyomedikal Etik Prensipleri, çev. Temel MK, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:263.

## Kitaplar Bölümleri İçin Yazım Kuralları

[Her yazar için] yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Kitabın bölümünün adı [yalnızca ilk kelimenin ilk harfi büyük, geri kalanlar özel isim değilse küçük olarak]. In: [varsa, her editör için] editörün soyadı, editörün adının baş harf[ler]i, (ed.), [ya da varsa] çevirmenin soyadı, çevirmenin adının baş harf[ler]i (çev.), Kitabın Adı [tüm esas sözcüklerin ilk harfleri büyük olarak], X. ed. [ilk edisyon/baskı değilse X. edisyon/baskı olduğu bilgisi]. Yayınevinin kenti: Yayınevinin ismi; yayımlanma tarihi:bölümün başladığı-bittiği sayfa.

## Örnek:

Beauchamp TL, Childress JF. Özerkliğe saygı. In: Temel MK (çev.), Biyomedikal Etik Prensipleri, 7. ed. İstanbul: BETİM: 2017:153-226.

## İnternet Kaynakları İçin Yazım Kuralları

İnternet girişini giren kişinin soyadı, adının baş harf[ler]i, ya da kurumun tam ve açık adı (varsa giri tarihi). Giri başlığı [özel isim olmadığı sürece sadece ilk kelimenin ilk harfi büyük olarak]. Erişim: adresi (erişildi: son erişildiği tarih).

## Örnek:

T.C. Resmî Gazete (29.6.2019). Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Erişim: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/06/20190629-8.htm (erişildi: 12.9.2020).

Türk Dil Kurumu. Kesme işareti (°). Erişim: www.tdk.gov.tr/icerik/yazim-kurallari/kesme-isareti (erişildi: 8.8.2020).

## Yayımlanmamış Yüksek Lisans/Doktora Tezleri İçin Yazım Kuralları

Yazarın soyadı, yazarın adının baş harf[ler]i. Tezin adı [kitap adı gibi yazılmış şekilde] (yayımlanmamış yüksek lisans/doktora tezi). Yükseköğretim kurumunun kenti: kurumun ismi; yıl [kitapların yayımlandığı yer, yayınevi ve tarih bilgileri gibi].

## Örnek:

Barış M. Down Sendromu Bağlamında Seçici Kürtaj Hakkındaki Etik Argümanların Normatif Analizi (yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul: T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2017.

## 6. GENEL AÇIKLAMALAR

*Medical Subject Headings (MeSH)* nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?

Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

## Anahtar Sözcükler Neden *MeSH* ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- *MeSH* ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır.
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

## KISALTMA VE AKRONİMLER

Kısaltılacak sözcüğün ya da sözcük öbeğinin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidirler. Aynı sözcük(ler) için tüm metin boyunca aynı kısaltma/akronim kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (*Scientific Style and Format: the CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers*) kaynağına başvurulabilir.

## 7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- Sorumlu yazar, "TELİF HAKKI DEVİR FORMU"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere potansiyel iki hakemin ismini ve güncel iletişim bilgilerini (e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Bununla birlikte editörlerin hakemleri bizzat seçme hakkı mahfuzdur.
- Gönderiler, yazılar TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine (<http://dergipark.gov.tr/anadoluklin>) yüklenerek gerçekleştirilmelidir.
- Gönderi sırasında Editöre Sunum sayfası, kapak sayfası, yazının ana metni, Telif Hakkı Devir Formu ve varsa görseller ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.
- Yazarlar İnternet sitemizdeki hakem değerlendirme formlarını inceleyerek hakemlerin incelediği konulara özellikle dikkat ederlerse yazımdaki eksikliklerini hakem sürecinden dönmeye gidirmiş olurlar. Yine de hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

tecavüz ederse bu gibi hastalara itimat etmemek lazımdır. Hele sekiz, on dakikayı bulursa hastanın nefze istidadı olduğu anlaşılır ki bu gibi hastaları ameliyattan evvel tedavi etmek icabeder. Bu tecrübeleri yapmazdan önce hastanın ahvali sabikasını ve

irsiyesini de sormak lazımdır. Hastanın kendisinde meselâ her hangi bir suretle husule gelecek bir cerha veya burun kanamasını müteakip ne kadar kan akdığını ve ne zaman durduğunu sormak en doğrusudur. (Bitmedi)

### Pnömo tedavisinde Calciumun rolü.

“Ellinci yıl dönümü münasebetile hocam Prof. Dr. Abdülkadir N o y a n ’ a ithaf,

Dr. Adil Taşbaş

Erzurum Askeri Hastanesi Dahiliye mütehassısı

Rie tüberkülozunda, ilk tatbikinden bu ana kadar mevkini kaybetmeyip bilâkis gün geçtikçe taammüm eden ve bugün dahi en esaslı, ve diğer şekillere tercihan yegâne bir tedavi metodu teşkil eden sun’i pnömotoraks, avrupada ilk tatbikinden takriben kırk sene sonra yani 1921 de hocam Dr. Tevfik Sağlam ın Gülhane Dahiliye Kliniğinde bulunduğu esnada ilk defa Türkiye’ye de girmiştir.

Bu hususta ilk tatbikat ve neşriyatı yapan «Forlanini» zamanında pnömotorax tatbiki, röntgenle kontrol imkânı olmadığından çok güç bir işti. Bir çok muarızlarına rağmen Amerika, İngiltere, Fransa, Almanya ve diğer memleketlerde az zamanda taammüm etti. Yedi sekiz sene evveline kadar Türkiye’de bile tanınmış profesörlerden bu tedavi usulüne hiç yanaşmayanlar, ve hatta muarız olanlarda vardı. Fakat Gülhane mektebinin yetişirdiği gençler, hocalarından aldıkları bu feyzi her gittikleri yerde tam bir selahiyetle tamim ettiler. Mühim bir kaç vilâyetimizde ilk pnömotorax tatbikinin bu arkadaşlara müyesser olduğuna şahit oldum. Bugün asker hastanesi ve mütehassısı bulunan her yerde bu tedavi usulü tatbik edilmektedir. Bu vaziyetin memlekette pnömotorax ın yayılmasına çok büyük yardımı olmuştur.

Pnömo tedavisinde en kesretle tesadüf edilen ihtilâtlardan birisi de tedavi esnasında Pilevra Cevfinde neha teşekkülüdür. 60 sene evvel Rie tüberkülozuna mübtelâ şahıslarda kendiliğinden insibab teşekkül eden vak’alarda hastalığın daha müsait bir seyir almasından. Pnömotrax ın keşfine ilham alan müellifler devrinden bu güne kadar bir çok müellifler; her ne kadar teşekkül eden bu insibabı takayyüh etmediği takdirde hastaya bir zazar vermeyip bilâkis fayda temin edeceğini ve reşfoluncaya kadar da pnomotrax vazifesini göreceğini, ve ihtiva ettiği antikorlarla beden mukavemeti ve muafiyetinin tezayüt ve tekevvününde yardımcı olacağını söylerlerse de; tedavi esnasında böyle mayi teşekkülünün bizde bıraktığı intiba hiç de iyi değildir. Kliniği, röntgeni, vesaiti, bol olmayan memleketimizde müşküller bir kat daha artmaktadır. Sık sık röntgen kontrolü yapılmayan vak’alarda mayi, ilk teşekkülünde çok defa gözden kaçabiliyor, farkına varıldıktan sonrada

bazan sür’atle tezayüt ediyor. yine aynı müşküller yüzünden ve hasta ile hekimin sıkı temaslarına imkân görülemeyen vak’alarda ise, azalmış olan mayi günün birinde befaet veya sür’atle reşfoluyor bu defa teşekkül eden iltisaklar dolayısıyla pnömo tedavisinin tatbiki imkânsız bir hale geliyor.

Bu tarzdaki bir müşahedemi kısaca arzedeceğim: 1925 senesinde Gülhane seririyatına müracaat eden yirmi yedi yaşında İnebolulu kayıkcı Bay S. bir riesinde dereni irtişah dolayısıyla hastanede yatmakta ve pnomo tedavisi tatbik edilmektedir. Muvafakiyetle takibedilen tedavinin takriben beşinci veya altıncı ayında mukabil taraf rie sürresinde de bir irtişah teşekkül ediyor, ve seyri itibarile tevessüe temayül gösteriyordu. Avrupada bu gibi vak’alarda muzaaf pnomotrax tatbiki hakkındaki neşriyattan biz de aynı arzuyu özendikse de, bizimle mukayese kabul olmayacak derecede dürendiş olan hocamız bu arzumuzu sükûtle karşıladı. Fakat muhtelif zamanda vaki olan muhtelif arzularımıza günün birinde, direktif tayin ederek, muvafak ettiler biz de derhal ikinci defa âfetzede olan tarafa pnomo tatbikine ve münavebe suretile double pnömotoraxa başladık. Gün geçtikçe hastanın umumî halinde elde ettiğimiz parlak neticeler, bizim kadar hocamızı da memnun etmiş olacak, ki bunun üzerine bir ders yaptılar ve bu hastada görülen, muvaffak olunmuş parlak neticeye, genç hekimlerin taşıdıkları fazla cesaretin, doğurduğunu söylemek suretile bizi taltif de ettiler. Tedaviye devam edilmekte iken muvakkat askeri bir vazife ile bir ay kadar Gülhane’den ayrılmaklığım icabetti; üzerine titredığım Türkiye’de başka neşriyata tesadüf edemediğimden bir yandan da neşrine hazırladığım bu vak’ayı da koğuşumla birlikte diğer bir arkadaşımıza tevdi ettim. Avdetimde ikinci defa pnomo tatbik edilen tarafta mayi teşekkül ettiğine ve bu vaziyetin her nasılsa gözden kaçtığına ve husule getirdiği iltisaklar dolayısıyla muzaaf hava tedavisine devamın artık imkânsızlığına esefle muttali oldum.

Rie tüberkülozu dolayısıyla Avrupa sanatoryolarına tedaviye gönderilen bir doktor arkadaşımızda da tedavi esnasında teşekkül eden mayiin gündün güne tezayüdü ve Türkiye’ye dönüşünden sonra da



zail olmayış ve mayiın uzun sürmesinden Fibrin tavazzuu ile plevranın fevkalâde kalınlaşarak pakip-jörin halini aldığı ve bu yüzden hava tedavisine devam edilemeyişi ve maruz kaldığı akibetler malûmumuzdur. İşte bu ve buna benzer daha bir çok vak'alar bizde pnömo tedavisinde mümkün olduğu kadar mayi teşekkülünden kaçınmak hissini kökleştirdi. Bu maksatla, o zamanki bilgilerimize göre, pnömo tabikinde asepsiye son derece riayete, verilecek havanın süblüme mahlûlünden geçirilmesine, ayrıca pamuktan süzülmesine, cibazın bir şişesini yukarıya fazla kaldırmak suretile seri hava verilmesine, verilen havanın mümkün mertebe ılık olmasına ve daima menfi tazyik altında bırakılmasına itinâ göstermekliğimize rağmen vak'alarımızın büyük bir kısmında mayi teşekkülüne mani olunamıyordu.

Mayer, Pnomo tedavisinde teşekkül eden netha-ları hat zatülcep, dereni zatülcep, mayide fazla antikor bulunan zatülcep, ve rie cidarının delinmesinden mütevellit zatülcep gibi dört kısma ayırıyordu. Fakat pnömo tedavisi esnasında husule gelen nethaların kısmı azamının teşekkülünde daha ziyade Plevranın mevziî anafilaksisitin bir aksülamel tezahürü olduğu bugün tabakkuk etmiştir. Bu meyanda ufak tefek iltisakların kopmasının, şahsın Vejetatif sistemindeki bozukluğun, pnömo esnasında yapılması muhtemel bazı küçük tarditlerin de tesiri olduğu muhakkaktır. Matson, vak'aların yüzde yüzünde, Burnan, yüzde sekseninde, Dumarest yüzde yetmişinde, Léon Bernard yüzde altmışında tedavi esnasında insibab kaydediyorlar. Hocam Abdülkadir Noyan m akciğer veremi tedavisi isimli kitabındaki istatistiğinde insibab vak'aları ancak %29 gibi memnuniyete şayan bir netice göstermektedir.

Bazı müşahedelerimiz bize mayi teşekkülünü; tehasülünden bir müddet evvel anlamak imkân olduğu kanaatini verir gibi görünmektedir. Bu hususta kısaca iki müşahede arzedeceğim.

1 — Bergamalı otuz yaşında Bay M. sağ tarafı ulvi fussy kâmilin işgâleden açık tüberküloz dolayısıyla pnömo tabikine başlandı. İlk ensüfilasyonda 300, ikincide 450, üçüncüde 600 santimetre mikâbı hava verildi.

Rienin hangi tarafta ve ne suretle sıkışmağa başladığını kontrol maksadile radyoskopi yapıldığı vakit rienin bir yumruk hacmine kadar küçülerek sürrede temamille kollabe olduğunu hayretle gördüm, ve açılması için kırk gün beklediğim halde röntgenle müteaddit kontrollarda rie vaziyetinin hiç değişmediğini (havanın mas olmadığını) gördüm. Müteakiben mayi teşekkül edip yüksek bir seviyeye kadar vasıl olduğundan tedaviyi kesmeğe mecbur kaldım.

2 — 27 yaşında muallim Bay Z. sağ zirvede eksüdatif açık tüberkülozu mevcut. Pnomo tabikinin beşinci ayında, 20 - 25 günde 700 - 800 santimetre mikâbın hava nefhine mutat bir şekilde devam edilmekte iken (Pnomotorax dan önce ve sonra daima röntgen kontrolü yapılmakta idi) hava verme zamanı

geldiği halde rienin son kollaps şeklinden hiç fark etmediğini görerek ensüfiasyonu tehir ettim. Hava verilmediği halde röntgen kontrolü neticesi bu vaziyetin bir ay daha aynı şekilde kaldığını ve muteakiben de mayi teşekkül ettiğini gördüm.

Şu iki vak'ayı tahlil edecek olursak : Pnomo tedavisi esnasında salim bir plevranın bermutat günde 150-200 santimetre mikâbı hava mas etmesi lâzımdır. Ve takib ettiğimiz vak'alarda bu imtisas sarih bir surette görülmektedir. Şu halde mutat hilâfına hava imtisasının gecikmesi, yani plevranın imtisas kabiliyetinin mutat hilâfına tenakusnu ancak plevra sahının iltihaplanmasiyle izah edilebilir. Bir müddet sonra mayi teşekkülünde bunun pek tabii bir aksülamel tezahürüdür.

Tüberkülozda calcium tedavisi oldukça eski bir hikâyedir, bu güne kadar tedavideki istimal mevkiini kaybetmemiş, yalnız ilaçların mazhar olduğu tekâmül dolayısıyla gerek tedavisinin tabikinde gözetilen gaye değişmiştir. İlk zamanlarda istibdaf edilen gaye tüberkülo şahısların uzviyetlerinden fazla maden, ve hususile calcium ziyai vukuu, dolayısıyla uzviyete, belki de lüzumundan fazla calciumu muhtelif mürekkebat halinde (münhal, gayri münhal) ağız tarikle vererek âfetin tekellüsü ve dolayısıyla şifa bekleniyordu. Hyperchlorhydrique şahıslarda uzvi calcium mürekkebatı istimalinde, tatbikatta hakikaten istifade edilmekte idi.

Sonradan yapılan tetkikat tüberkülozun eyileşmesinden tekellüsün büyük bir rolü olmadığını, ve şifanın tekellüsden evvel husule gelebildiğini ve bu vak'alarda görülen tekellüsünde şifanın sebebi değil belki neticesi bulunduğu tahakkuk etmiştir. Daha sonra tüberkülo şahıslarda kanda calcium dozajına başlayan müellifler (kaşektik hastalar müstesna) hastalarda buldukları calcium miktarını normal ehasdan farklı bulamayınca, bu tedavi usulü bir çokları tarafından kökten baltalanır gibi oldu. Fakat sonradan bir çok müellifler tarafından yapılan mütevali tetkik ve tecrübeler neticesinde Parenteral verilen calciumun, tıbbi provoke glisemi tecrübesinde olduğu gibi, zerki müteakip kanda muvakkat bir müddet için tezayüd ettiği, ve akabinde normal miktardan fazlasının iyonlara ayrılarak kısmen koloidal, kabili intişar ve gayri kabili istifade şekillerle mühim bir kısmının adalât ve nesiclerde depo edildiği ve yine glycose meslesinde olduğu gibi lüzumu nisbetinde depolarından kana geçtiği, ve bu sebeble calcium daima sabit bir nisbet etrafında kaldığı ve bu hususta nazım bir sistemin de mevcut bulunduğu anlaşıldı. Şu halde her hangi bir tarikle olursa olsun hastalara fazla miktar calcium verildiği halde kanda nisbetin çoğalmayışi, calcium tedavisinden beklenen ve tatbikatta çok faidesi görülen gaye ve neticeleri değiştiremez.

Calcium iyonunun farmakodinamik tetkikatile, sempatî ve parasempatî cümlelerin faaliyetinde mühim bir vazife gördüğü ve Moroi - Petruschki Leutsh in



tetiklerine nazaran da allerjinin sempati ve parasempati cümlelerinin tenebbüh kabiliyetinden tevellüt ettiği, ve dolayısıyla tüberkülo şahısların farta hassasiyetinin bu iyonla izalesi mümkün olduğu 1925-1926 senelerinden beri nesredilmiş malûm bir keyfiyettir. Netekim zamanımıza kadar gelen bu yoldaki araştırmalarda, tatbikatta calciumdan görülen büyük faydaları, hastaların allerjik vaziyetlerinin ve asabi cümlelerinin tenebbühîyetini tenkis etmekte olmasından mütevellit bulunduğu neticesine varılmıştır. Bundan başka calciumun dezitratın ve antifilözistik hassası dolayısıyla ötedenberi insibablarda mayi inrtişafını teshil maksadile ağız tarikile yevmiye 10—15 gram verildiği malûmdur. Son senelerde bu maksatla haftada iki ilâ üç defa verit içine chlor calcium zerkini gerek tasarruf ve gerek tesir itibarile ağız yoluna tercih etmekteyiz.

Şu malûmat ve netayiden mülhem olarak 1927 denberi pnomotorax tatbik ettiğim 14 hastada hem hastalığı üzerine müessir olmak, ve fakat daha ziyade netha tahassülüne karşı vaki bir tedbir olarak calcium tatbikatına başladım. Her enstifilasyondan evvel bir calcium şırıngası ve müteakiben pnomo yapmayı ve enstifilasyonlar arasındaki zamanın kısalk ve uzunluğuna göre 2—4 şırınga daha tatbikini itiyat edinmiş vaziyetteyim. Bu 14 vak'ın yalnız bir tanesinde günün birinde sebepsiz olarak 39 a kadar bir hararet tereffüü ile, ancak ceyipde bir kaç santimetre mikâbı mayi teşekkül etti ve sîratle zail oldu. Diğerlerini hiç birinde pnomo ihtilâtı olarak mayi-insibabı görmedim. Bundan mada balık yağı veya D vitamini ile birlikte calcium tatbik edilen bu vak'alarda (3 tanesi müstesna). 15—20—25 kiloya kadar vezin tezayüdüne şahit oldum calcium tedavisinden evvel; esasen çok hürmetkâr oldukları ebeveynlerine karşı bile pek titizlenen ve hırçınlaşan iki hastam; pnomo tedavisinin nihayetlerine doğru adeta şahsiyetlerini değiştirerek munis birer insan oldular. Her iki aile de çocuklarının sıhhatlerinin iadesi kadar, tahammül edilmez bir halde olan hırçınlıklarının kaybolmasına da sevinmekte idiler. Bu neticeyi calcium iyonlarının fazlalığı hasebile asabi ve adeliğ cümlelerinin tenebbühîyetinin azalması ile izah mümkündür.

Son zamanlarda istitbab sahası pek genişleyen, ekseri tatbikatında iyi neticeler alınan calcium mürekkebatı içinde Sandozun glikonat dö calciumu en ileri mevki kazanmıştır. Adale içinde tatbikinde, bir kayde tabi olmamakla beraber, verid içine şırınga şeklinde bazı hastalarda biraz sîratlı zerkine ağızda, husyelerde, bazan ayaklarda duyulan bir sıcaklık hissi, bulantı yüz solgunluğu, baygınlık gibi tali

tesirler göstermektedir. Bunlar ya şırınga esnasında veya şırıngayı takibeden ilk beş dakika zarfında vukua gelmektedir. Buna mukabil bir çok hastalarda hiç bir aksülamel görülmemektedir onluk bir ampülün bekleye bekleye beş dakika zarfında şırınga edilmesi suretile yaptığım bine yakın zerkde hiç bir tali tesirini görmedim.

Yalnız umum nazarında, antianafilaktik edviyenin en başında yer tutan calcium hakkında küçük bir müşahede nakledeceğim :

Erenköylü 33 yaşında Bayan Z. anemik nahif bünyeli bir kız. Bu yaşına kadar ilk defa olmak üzere tipik ve gayet şiddetli bir astm bronşik nöbetine şahit oluyoruz. Astm için mevcut bütün ilâçlar tatbik ediliyor. En modern ve en kuvvetli ilâçlar en çok 20 dakika kadar rahatlık verebiliyor. Bu mütedahil nöbetler bu minval üzere on gün kadar devamdan sonra şiddetini kaybediyor. Bu vaziyetten istifade ederek pepton ve calcium tatbikatına başlanıyor. İki kuta calcium sandoz tatbik edildikten sonra yine eskisi gibi şiddetli nöbetler başlıyor. Yine her şey tatbik ediliyor ve bir ümit olarak aile Parisden spesifik Lanselo 'aparayını da getiriyor, onun tatbikinden de beklediğimiz neticeyi alamıyoruz. Aile vaziyetinin müsait oluşu ve hastalığın tedaviye bu kadar taannüt edışı dolayısıyla hastayı muhtelif zamanlarda hocalarımızdan bir kaç zat da gördüler fakat hiç bir tedbir hastalığın şiddeti üzerine müessir olamadı. Kendisine tertip edilen reçetelerin birinde tentürlobeli, belladon ve az mikdar iyodür bulunuyordu. Hasta bu ilâçtan ilk kaşığı içtikten on dakika sonra şiddetli bir nöbet husule geliyor. Günün birinde oldukça rahat ve sükün devrinde bulunan bu hasta üçüncü calcium kutusunun ikinci ampülünü zerk ederken daha henüz yarım santimetre mikâbı veride gitmeden, vecihde şiddetli siyanoz ve asfeksi âlâmetleriyle başlayan büyük bir nöbet husule geldi. Bünyesinde farta hassasiyeti gayesine kadar yaşatan bu hasta aylarca geceli gündüzlü ıztırıp çektikten sonra kendiliğinden uzun bir sükün devresine girdi.

Netice olarak :

I — Mayi tahassülünden evvel, plevranın imtisas kabiliyetinin azalması mayi teşekkül edeceğini farketmenin kabil olabileceği.

II — Calciumun pnomotorax tedavisinde esnasında vaki olarak tatbikinden netha husulüne mani olabileceği, nadiren az miktarda mayi husule gelse bile sîratle irtişafını temin edebileceği.

III — Allerji kabiliyeti ve farta hassasiyeti pek kuvvetli olan bazı şahıslarda, antianafilaktik olan calciumu bile tatbikatında, bütün ihtimamlara rağmen, bazı tali ırızalar görülebileceği kanaatindeyim.



# TIBBİ VE SOSYAL YÖNLERİYLE SÜNNET CERRAHİSİ

EDİTÖRLER

M. FATİH ŞİMŞEKOĞLU  
BÜLENT ÖZALTAY

İnsanlık tarihi boyunca en çok uygulanan cerrahi işlemlerden olan sünnnet (hitan) ile ilgili tıbbi ve sosyal alanda bugüne kadar çokça tartışmalar yürütülmüştür. Bu tartışmaların genellikle bilimsel veriler zemininde ele alınmaması ve farklı önyargıların tesiri altında kalması nedeniyle sünnnet cerrahisi ile ilgili net kanaatlere ulaşmak mümkün olmamıştır.

Elinizdeki kitap sünnnetin tıbbi, cerrahi ve sosyal yönlerine dair en güncel tartışmaları disiplinler arası işbirliği çerçevesinde sunmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmanın sağlık çalışanları, akademisyenler ve sünnnete dair rehberlik arayışında olan aileler için kaynak kitap olmasını umuyoruz.

BETİM KİTAPLIĞI