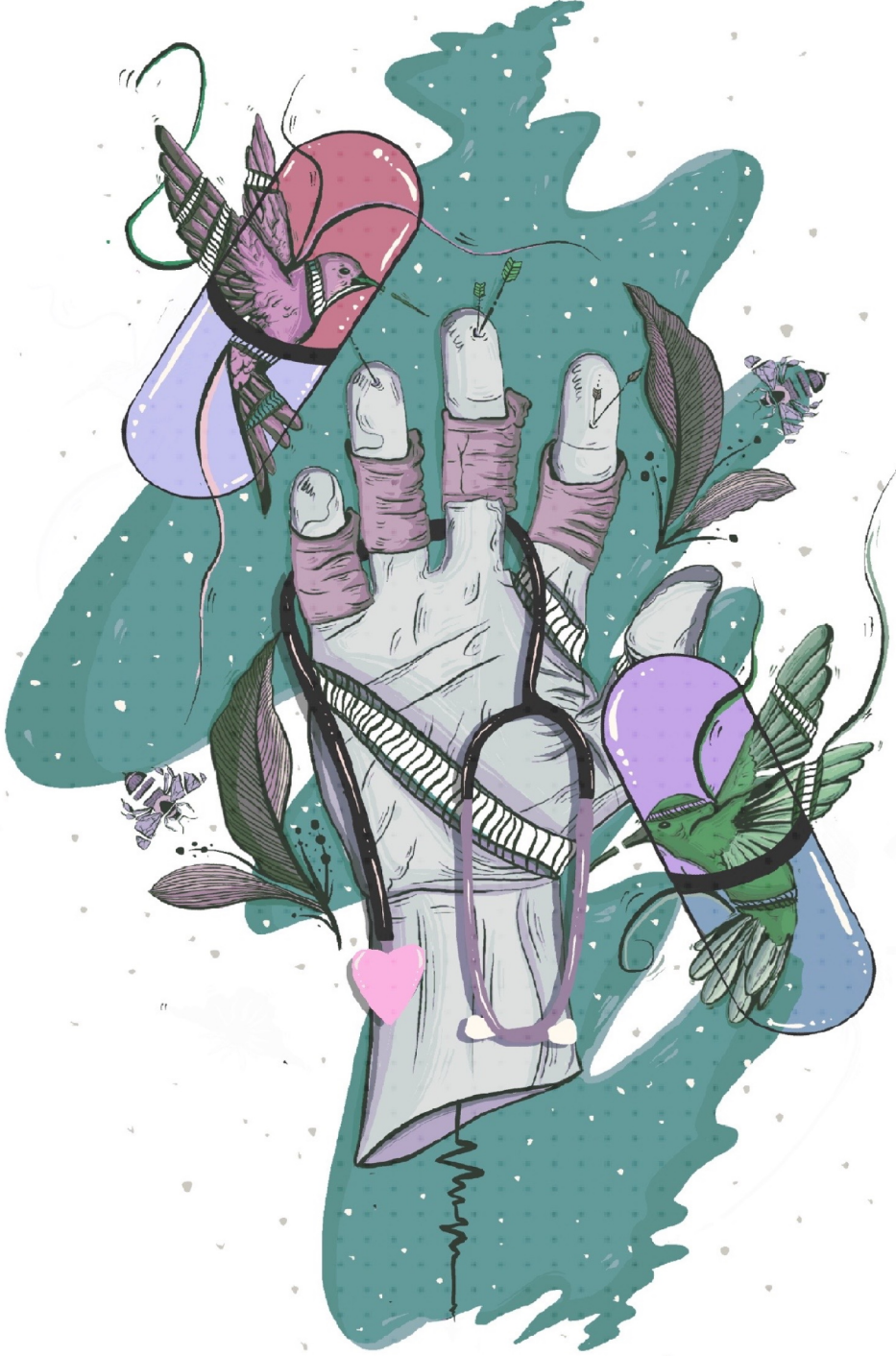




• SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ •



• SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ •

Journal of health sciences

Cilt:13,Sayı:1,Yıl:2022

Volume:13,Issue:1,Year:2022



SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Cilt 13, Sayı 1, Yıl 2022

SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

Volume 13, Issue 1, Year 2022

e-ISSN: 2146-247X

DOI: 10.22312/sdusbed



İletişim / Contact SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü / ISPARTA

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

E-posta: saglikbilimleridergisi@sdu.edu.tr

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

Kapak Tasarım/Mizanpaj:
Burcu DURDU

Baskı/Mizanpaj:
Esmâ SELÇUK



SAHİBİ

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

BAŞ EDİTÖR

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

EDİTÖR KURULU

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

TEKNİK EDİTÖRLER

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

DANIŞMA KURULU

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



Araştırma Makaleleri / Research Articles

Covid-19 Pandemisinde Üniversite Öğrencilerinin Kaygı Düzeyleri, Uyku Kalitesi ve Kas-İskelet Ağrıları Arasındaki İlişki <i>The Relationship Between Levels of Anxiety, Sleep Quality and Musculoskeletal Pain of University Students during the Covid-19 Pandemic</i> Nazan ÖZTÜRK, Emine GERÇEK ÖTER, Filiz ABACIGİL, Ecem ERSUNGUR, Muammer KORKUT	1-10
Katlanmamış Protein Yanıtı Sinyal Yolunun IRE1 α Kolunun Baskılanmasının PANC-1 Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinin Tümörjenik Özellikleri Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi <i>Investigation of the Effects of Suppression of the IRE1α Arm of the Unfolded Protein Response Signaling Pathway on Tumorigenic Characteristics of PANC1 Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells</i> Yalçın ERZURUMLU	11-18
Farklı Şiddetteki Periodontal Hastalıklarda Salya ve Serumdaki PTX-3 ve CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi <i>The Evaluation of Salivary and Serum PTX-3 and CRP Levels in Periodontal Diseases of Different Severity</i> Aykut TAN, Nilgün GÜRBÜZ, Furkan İlker ÖZBALCI, Özgür KOŞKAN, Zuhai YETKİN AY	19-29
Hashimoto Tiroiditi Olan Adölesanlarda Periodontal Sağlık Durumu <i>Periodontal Health Status of Adolescents with Hashimoto Thyroiditis</i> Zuhai YETKİN AY, Ayşegül TEKNECİ, Aykut TAN, Ayşe Rabia IŞIK, Özgür PİRGON	30-39
ADAMTS-3' ün (A Disintegrin and Matrix Metalloproteinase Type,1 Motif 3) Normal ve Kanserli Hücre Hatlarındaki Ekspresyon Paterni <i>Expression Pattern of ADAMTS-3 (A Disintegrin and Matrix Metalloproteinase Type,1 Motif 3) in Normal and Cancer Cell Lines</i> Meltem ALPER, A.Tuğşen AYDEMİR, Feray KÖÇKAR	40-47
Sağlık Çalışanlarında Besin ve İlaç Etkileşimi Bilgi Düzeyi Saptamaya Yönelik Ölçek Geliştirme: Geçerlilik Ve Güvenirlilik Çalışması <i>Developing a Food and Drug Interaction Knowledge Scale for Health Care Professionals: A Validity and Reliability Study</i> Mustafa Fevzi KARAGÖZ, Makbule GEZMEN KARADAĞ, Hilal YILDIRAN, Mehtap AKÇİL OK	48-59
Adölesan Voleybol Oyuncularında Ayak Biyomekaniği ve Plantar Basınç ile Denge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi <i>Examination of the Correlation Between Foot Biomechanics, Plantar Pressure and Balance in Adolescent Volleyball Players</i> Ertuğrul DEMİRDEL, Adil AKSU	60-69
Periodontal İnflamasyon Salya, Serum C-Reaktif Protein ve Fetuin-A Düzeylerini Etkiler mi? <i>Periodontal Inflammation Effect Salivary and Serum C-Reactive Protein and Fetuin-A Levels?</i> Esra Sinem KEMER DOĞAN, Burak DOĞAN, Özlem FENTOĞLU	70-79
Büyük Azı-Keser Diş Hipomineralizasyonunun Tedavi Başarısı Üzerine Deproteinizasyon İşleminin ve Farklı Adeziv Sistemlerin Etkisinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Effect of Deproteinization Procedure and Different Adhesive Systems on Treatment Success of Molar Incisor Hypomineralization</i> Canan AKDİK, Derya CEYHAN	80-91

İliotibial Bant Gerginliği Olan Sporcularda Ober Eğim Açısının Basınç Ağrı Eşiği ve Kalça Abdüktör Kas Kuvvetiyle İlişkisi <i>The Relationship of Ober Inclination Angle with Pressure Pain Threshold and Hip Abductor Muscle Strength in Athletes with Iliotibial Band Tightness</i> Bayram Sönmez ÜNÜVAR, Ertugrul DEMİRDEL	92-99
65 Yaş Üstü Bireylerin Sağlıklı Beslenme Takıntısı (Ortoreksiya Nervosa) ve Yeme Tutumlarının Değerlendirilmesi <i>Assessment of Healthy Eating Obsession (Orthorexia Nervosa) and Eating Attitudes of Individuals Age 65 and Older</i> Nardane DÜDÜKÇÜ, Fatma Nur ARMAĞAN, Büşra UYAR, Serdal ÖĞÜT, Ayşe Demet KARAMAN	100-110
Covid-19 Enfeksiyonunda Akut İnme: Nöroloji Yoğun Bakım Deneyimi <i>Acute Stroke in Covid-19 Infection: Neurology Intensive Care Experience</i> Ümit GÖRGÜLÜ, Mustafa Harun ŞAHİN, Hesna BEKTAŞ	111-118
Bir Diş Hekimliği Fakültesinde Stajyer Öğrenciler, Uzmanlık Öğrencileri ve Öğretim Üyelerinin COVID-19 Pandemisine Yönelik Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Analitik Araştırma <i>Evaluation of the Knowledge Levels of Interns and Specialty Students and the Lecturer About Infection Control Measures Toward the COVID-19 Pandemic in a Faculty of Dentistry: Analytical Research</i> Uğur Burak TEMEL, Esra NURLU TEMEL	119-130
İki Farklı İmplant-Dayanak Bağlantısına Sahip İmplantüstü Protezlerin Başarısının Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma <i>Evaluation of Success of Implant- Supported Protheses with Two Different Implant- Abutment Connections: A Retrospective Study</i> Şaziye Esra GÖÇÖĞLU, Süha TÜRKASLAN	131-139
Metastatik Meme Kanseri Hastalarında Salvage Mastektomi <i>Salvage Mastectomy in Metastatic Breast Cancer Patients</i> İsmail ZİHNİ, Mümtaz ERAKIN, Muhammed Selim BODUR, İsa KARACA, Serdar ACAR, Girayhan ÇELİK, İsa SÖZEN, Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU, Recep Çetin	140-145



Derlemeler / Reviews

Gıda Renklendiricileri ve Sağlık Etkileşimi <i>Food Color Additives and Health Interaction</i> Hatice BAYGUT, Saniye BİLİCİ	146-152
Hareketli Ağız İçi Sınıf III Apeylerin Dentofasiyal Yapılar Üzerindeki Terapötik Etkileri: Kapsamlı Bir Literatür Taraması <i>Therapeutic Effects of Removable Intraoral Class III Appliances on Dentofacial Structures: A Comprehensive Literature Review</i> Mehmet Ali YAVAN, Gülcan ÇETİN TAŞKIRAN, Gökçenur GÖKÇE, Nihal HAMAMCI	153-160

Covid-19 Pandemisinde Üniversite Öğrencilerinin Kaygı Düzeyleri, Uyku Kalitesi ve Kas-İskelet Ağrıları Arasındaki İlişki

The Relationship Between Levels of Anxiety, Sleep Quality and Musculoskeletal Pain of University Students during the Covid-19 Pandemic

Nazan ÖZTÜRK^{1*}, Emine GERÇEK ÖTER², Filiz ABACIGİL³, Ecem ERSUNGUR¹,
Muammer KORKUT⁴

- ¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Aydın, Türkiye
² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum- Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
³ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
⁴ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Bölümü, Aydın, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, üniversite öğrencilerinin Covid-19 pandemisi sırasında kaygı düzeyleri, uyku kalitesi ve kas-iskelet ağrıları arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladı.

Materyal-Metod: Kesitsel ve tanımlayıcı tipteki çalışma, 15 Şubat-15 Temmuz 2021 tarihleri arasında bir üniversitenin sağlık alanı ile ilgili iki yüksekokulunda öğrenim gören 316 öğrenci ile yapıldı. Araştırma verileri, Bireysel Tanıtım Formu, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri ve Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi kullanılarak toplandı. Veriler Spearman korelasyonu ve Student t testi ile analiz edildi.

Bulgular: Katılımcıların ortalama durumluk kaygı puanı 40,4±11.1 (20-76), ortalama sürekli kaygı puanı 44,8±9,2 (22-57) idi. Ortalama Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanı 7,9±2,8 (6-10) idi. Öğrencilerin en çok ağrı ve rahatsızlık belirttikleri alanlar sırt, bel ve boyun bölgeleriydi. Durumluk ve sürekli kaygı toplam puanı arttıkça uyku kalitesinin kötüleştiği bulundu (p<0.05). Son 12 ay içinde dirsek dışında tanımlanan tüm kas-iskelet sistemi bölgelerinde ağrı ve hassasiyet tanımlayan öğrencilerin durumluk ve sürekli kaygı puanlarının yüksek olduğu belirlendi (p<0.05).

Sonuç: Çalışma, Covid-19 salgınında öğrencilerin kaygı, uyku kalitesi ve kas-iskelet ağrı düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösterdi. Bu çalışma pandemi gibi kısıtılı dönemlerinde, fizik aktivitenin azalması ile birlikte kas iskelet sistemi ile ilgili sorunların artışı ve bu durumun kaygı düzeyleri ile ilişkisinin gösterilmesi, ayrıca uyku bozukluklarının tedavisinde öğrencilerin kaygı durumlarının belirlenmesinin önemli olacağını göstermesi açısından kritik değere sahiptir. Bu süreçte öğrencilere yönelik masa başı egzersiz programlarının düzenlenmesinin hem kas iskelet sorunları, hem kaygı düzeyleri için yararlı olabileceği, dolayısı ile uyku kalitelerini iyileştirebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kaygı, Uyku kalitesi, Kas-İskelet Ağrısı, Covid-19 Salgını, Üniversite Öğrencileri

Alınış / Received: 13.09.2021 Kabul / Accepted: 17.02.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the relationship between levels of anxiety, sleep quality and musculoskeletal pain of university students during the Covid-19 pandemic.

Material and Method: The cross-sectional and descriptive study was conducted between February 15-May 15, 2021 with 316 students studying in two health services vocational schools of an university. The research data were collected using a questionnaire form including Personal Identification Form, Pittsburgh Sleep Quality Index, State and Trait Anxiety Inventory, The Nordic Musculoskeletal Questionnaire. The data were analyzed with Spearman correlation analysis and Students's t test.

Findings: The participants' mean State Anxiety score was $40,4 \pm 11,1$ (20-76), and Trait Anxiety mean score was $44,8 \pm 9,2$ (22-57). The mean Pittsburgh Sleep Quality Index score was $7,9 \pm 2,8$ (6-10). The areas where students stated most pain and discomfort were back, waist and neck regions. It was found that as the total score of state and trait anxiety increased, sleep quality worsened. It was determined that the state and trait anxiety scores of the students who described pain, soreness and tenderness in the last 12 months in all defined musculoskeletal system regions except the elbows were high.

Conclusion: The study showed that the relationship between students' anxiety, sleep quality and musculoskeletal pain levels during the Covid-19 outbreak. This study has a critical value in terms of showing the increase in musculoskeletal problems with the decrease in physical activity and the relationship between this situation and anxiety levels, and also showing that it will be important to determine the anxiety levels of students in the treatment of sleep disorders. In this process, it can be said that arranging desk exercise programs for students can be beneficial for both musculoskeletal problems and anxiety levels, thus improving their sleep quality.

Keywords: Anxiety, Sleep quality, Musculoskeletal pain, Covid-19 pandemic, University Students



1. Giriş

Koronavirüs hastalığı (Covid-19) Aralık 2019'da ortaya çıkmış ve tüm dünyaya yayılarak insanların yaşamlarını büyük oranda etkilemiştir [1]. Covid-19 pandemisi nedeniyle yapılan çalışmalar öncelikle hastalığın fizyolojik etkilerine odaklansa da mental sağlık üzerine etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalarda pandemi sürecinde kaygı [2], stres [3], depresyon [4,5] gibi psikolojik rahatsızlıklar ile akademik ve kariyer [6,7] ile ilgili çeşitli sorunların ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Üniversite yılları bireylerin birçok yaşam tarzı kararını aldıkları, eğitim hayatı ve ekonomik sıkıntılar nedeniyle ruhsal sorunlar açısından savunmasız oldukları bir dönemdir. Özellikle son sınıfta okuyan öğrencilerde atanma ve meslek sahibi olmaya yönelik endişeler oldukça yaygındır [8]. Üniversite Ruh Sağlığı Merkezi'nin (2019) Yıllık Raporunda, Psikolojik Belirtiler Danışmanlık Merkezi'nin değerlendirmesini tamamlayan öğrenciler arasında kaygının en yaygın sorun olmaya devam ettiği (82,685 katılımcının %62,7'si) bildirilmiştir [9]. Pandemi nedeniyle alınan karantina önlemleri gençlerin eğitimlerine uzaktan ve aile yanında devam etmelerine neden olmuştur. Bu dönemde üniversite öğrencileri ile yapılan çalışmalarda da Covid-19 pandemisi nedeniyle uygulanan karantina önlemlerinin stres ve diğer psikolojik rahatsızlıklara yol açtığı belirtilmiştir [8,10]. Cao ve arkadaşları (2020) tarafından Çin'de yürütülen çalışmada pandemi ile birlikte uygulanan sosyal izolasyonun üniversite öğrencilerinde kaygıyı artırdığı, katılımcıların %0,9'unun şiddetli anksiyete, %2,7'sinin orta düzeyde anksiyete ve

%21,3'ünün hafif anksiyete yaşadığı gösterilmiştir [11]. Fransa'da yürütülen bir çalışmada da sosyal izolasyon nedeni ile üniversite öğrencilerinde anksiyetenin arttığı belirtilmiştir [12].

Kaygı, stres gibi psikolojik rahatsızlıkların uyku kalitesi ile ilişkisi çalışmalarda belirtilmiştir [13,14]. Uyku bozukluğu her yaştaki bireyleri etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. İnsan fizyolojisinin bir parçası olan uyku, mental sağlık ve yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir [15]. Uyku bozuklukları yorgunluk, uyku hali, nörobilişsel performansta düşüklük gibi olumsuz sonuçları beraberinde getirebilmektedir [16]. Bozulmuş uyku davranışı ve uyku güçlükleri, daha yüksek düzeyde depresyon, kaygı ve strese neden olmaktadır [10]. Karantina sırasında, insanların geç yatıp daha geç uyanması ve yatakta çok fazla zaman geçirmesiyle bireylerin uyku düzenleri önemli ölçüde değişiklik göstermiştir. Cellini ve arkadaşları (2020) çalışmalarında pandemi sürecinde bireylerin uyku kalitesinin düştüğünü göstermişlerdir [17]. Çin'de yapılan geniş çaplı bir epidemik çalışmada Covid-19 pandemisinde üniversite öğrencilerinde uyku bozukluklarının görülme oranı %50,1 olarak belirtilmiştir [18].

Fiziksel hareketsizlik, psikolojik bozuklukların şiddeti ve uyku kalitesinin düşmesine bağlı olarak kas-iskelet sistemi koşullarındaki değişiklikler ve ağrılar artabilir [19]. Uzun süreli Covid-19 karantinalarında kas-iskelet rahatsızlıkları başta olmak üzere sağlık risklerinin artabileceği vurgulanmıştır [20]. Toprak Celenay ve arkadaşlarının (2020) pandemide evde olan bireyler ile çalışma şekillerinde değişiklik olmayan bireylerde uyku kalitesi, koronafobi ve kas iskelet sistemi hastalıklarını araştırdıkları çalışmada, evde kalan bireylerde bel ağrısının çalışma rutinlerinde değişiklik olmayanlara göre arttığı bildirilmiştir [21]. Ancak literatürde üniversite öğrencilerinde Covid-19 pandemisi esnasında uyku kalitesi, kaygı ve kas-iskelet sistemi ağrıları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yetersizdir. Dolayısıyla bu çalışmada Covid-19 pandemisinde üniversite öğrencilerinin kaygı, uyku kalitesi ve kas-iskelet sistemi ağrı düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Kesitsel tipte olan araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi'nde Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu ile Aydın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda yürütülmüştür. Belirtilen yüksekokullarda eğitim görmekte olan, 18-25 yaş aralığında, Türkçe konuşup anlayabilen ve internet erişimi olan öğrenciler araştırmaya dâhil edilmiştir. Çalışmanın dışlanma kriterleri arasında fiziksel, işitsel, görsel engeli olmak ve daha önce tanı almış psikiyatrik hastalığı olmak yer almıştır. Polater (2019) çalışmasında, uyku kalitesi ile süreklilik kaygı ilişkisini $r = 0,139$ bulmuştur. Bu çalışma verisi referans alınarak hesaplanan örneklem büyüklüğü tip 1 hata: 0,05, power =0,80 alındığında 316 olarak belirlenmiştir [22]. Yüksekokulların birinde 1700 öğrenci, diğerinde ise 590 öğrenci bulunmaktaydı. Üniversitenin öğrenci bilgi sisteminden 2,290 öğrencinin e-posta adresi elde edilmiştir.

Uygulama

Çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.02.2021-1969 tarih ve sayısı ile etik onay alınmıştır. Uygulama öncesinde katılımcıların tümüne çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş onamları alınmıştır Bu araştırma Helsinki Deklarasyonuna bağlı kalınarak yürütülmüştür.

Pandemi sürecinde eğitimin uzaktan devam etmesi nedeniyle öğrencilere soru formları mail yolu ile ulaştırılmıştır. Her iki yüksekokulda görevli olan araştırmacılar tarafından kontrollü bir şekilde maillerin gönderilmesi sağlanmıştır. Öğrencilerden 4 ay olarak belirtilen süre içinde maillere dönüş yapmaları sı istenmiştir. İlk maile cevap alınamaması durumunda öğrencilere ikinci bir mail gönderilerek 2 ay ek süre verildiği belirtilmiştir. Gönderilen maillere 320 öğrenci geri dönüş yapmıştır. Araştırmanın veri toplama süreci 15.02.2021-15.07.2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Veriler Bireysel Tanıtım Formu, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği ve Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi olmak üzere dört ayrı veri toplama aracı kullanılarak toplanmıştır.

Bireysel Tanıtım Formu

Araştırmacılar tarafından literatür desteği ile hazırlanan formda katılımcıların cinsiyet, yaş, boy, kilo, eğitim durumu, ilaç kullanma durumu, engel durumu, televizyon – bilgisayar başında geçirdikleri süre,

gece- gündüz uyku süreleri, düzenli egzersiz yapma durumları, ne kadar süredir evde oldukları gibi sosyo-demografik özellikleri ile günlük yaşam rutinlerini belirlemeye yönelik toplam 18 soru yer almıştır [11,18,23].

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (The Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI)

Buysse ve arkadaşları (1989) tarafından hem psikiyatri uygulamalarında hem de klinik çalışmalarda uyku kalitesini değerlendirmek için geliştirilen bir ölçektir [24]. İndeks son bir aydaki uyku kalitesini değerlendirmek için tasarlanmış olup 19 maddeden oluşmaktadır. Öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz uyku işlev bozukluğu olmak üzere yedi bileşen yer almaktadır. Bileşenlerin her biri 0-3 puan üzerinden değerlendirilmekte olup, toplam puan 0-21 arasındaki bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğuna işaret eder. Toplam Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanının 5'den büyük olması önemli bir uyku bozukluğu seviyesinin göstergesidir. Bu ölçeğin ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları, 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (State and Trait Anxiety Inventory - STAI)

Spielberger (1970) tarafından geliştirilen ölçeğin [25], Türkçe'ye uyarlaması ve geçerlilik-güvenirlik çalışması Öner ve Le Compte (1983) tarafından yapılmıştır [26]. Ölçekte yer alan ilk 20 soru "durumluk anksiyete"yi, sonraki 20 soru "sürekli anksiyete"yi ölçmektedir. Durumluk anksiyete ölçeği, bireyin bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini; sürekli anksiyete ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini belirlemektedir. Ölçeklerde tersine dönmüş ifadeler vardır ve hesaplamada doğrudan ifadelerin toplam puanından tersine dönmüş ifadelerin toplam puanı çıkarılarak durumluk anksiyete için 50, sürekli anksiyete için 35 sabit sayıları bu toplamlara eklenerek bireyin anksiyete düzeyi bulunur. Durumluk anksiyete ölçeğinde maddelerin puanlaması "Hiç=1, Biraz=2, Çok=3, Tamamıyla=4" şeklindedir. 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20. maddeler tersine çevrilerek hesaplanır. Sürekli anksiyete ölçeğinde ise puanlama "Hemen hiçbir zaman=1, Bazen=2, Çok zaman=3, Hemen her zaman=4" şeklinde yapılır. Tersine dönmüş ifadeler 21,26,27,30,33,36,39. maddelerdir. Puanlarda, 0-19 anksiyete yok, 20-39 hafif anksiyete, 40-59 orta derecede anksiyete, 60-79 ağır anksiyete, 80 puan panik olarak değerlendirilmektedir.

Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi (The Nordic Musculoskeletal Questionnaire -NMQ)

Anket, boyun, omuz, dirsek, el bileği, üst gövde, alt gövde, kalça, diz, ayak bileğini içeren 9 ayrı bölgenin, son 12 ay içerisindeki semptomlarını (ağrı, rahatsızlık, uyuşma), ağrı nedeniyle hekime başvuru durumu ve son 7 gün içerisinde bu 9 bölgede bir problem yaşayıp yaşamadığını sorgulamaktadır. Anketin birinci bölümünde ağrılı bölgeleri tespit etmek, ikinci bölümünde ağrı nedeniyle hekime başvurup medikal destek alınıp alınmadığını belirlemek ve son bölümünde ise akut ağrısı olanları dışlamak amacıyla sorulan sorular yer almaktadır. Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi'nin Türkçe'ye uyarlaması ve geçerlilik-güvenirlik çalışması Kahraman ve arkadaşları tarafından yapılmış olup iç tutarlılığı 0,896'dır [27,28].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS yazılım versiyonu 25,0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25,0. Armonk, NY, ABD) kullanılmıştır. Sürekli verilerin normallik dağılımı histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Yanıtların dağılımlarının normalliği incelendikten sonra tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (min-maks değerler) veya medyan değerler (25 persentil-75 persentil değerleri) ve kategorik değişkenler için yüzdeler olarak sunulmuştur. Toplam uyku kalitesi/alt bileşen puanları ile toplam sürekli/toplam durumluk kaygı puanları arasındaki korelasyon uyku kalitesi puanlarının normal dağılıma uymaması nedeniyle Spearman korelasyon istatistikleri ile analiz edilmiştir. Kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının varlığı ile toplam süreklilik ve toplam durumluk kaygı puanları arasında karşılaştırma, kaygı puanlarının normal dağılıma uymaması nedeniyle Student t testi ile analiz edilmiştir. Tip-1 hata (α) düzeyi "0,05" olarak kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin %74,7'sinin kadın olduğu, %92,2'sinin aileleri ile yaşadığı, %89,0'unun tanı konmuş herhangi bir hastalığının olmadığı, %93,2'sinin düzenli kullandığı bir ilacın bulunmadığı belirlenmiştir. Öğrencilerin yaş ortalamaları $19,9 \pm 1,3$ yaş (min: 18 – max: 25), BKİ ortalamaları $21,6 \pm 3,3$

kg/m² (min: 15,4 – max: 37,0) olarak saptanmıştır. Ayrıca pandemi döneminde öğrencilerin %58.6'sının kilolarında değişiklik olduğu, gün içi oturarak geçirdikleri zamanın ortalama 6,4±3,1 (min: 0 – max: 18) saat, televizyon başında geçirilen sürenin 1,7±1,6 (min: 0 – max: 12) saat, bilgisayar başında geçirilen sürenin ise 4,5±2,8 (min: 0 –max: 15) saat olduğu belirtilmiştir.

Öğrencilerin durumluk kaygı puan ortalaması 40,4±11,1 puan, ortancası 45 (20-76) puan; sürekli kaygı puan ortalamaması 44,8±9,2 puan, ortancası 47 (22-57) puan idi. Uyku kaliteleri ile ilgili yapılan değerlendirmede öğrencilerin %22,9'u gündüz uyuduğu, gündüz uyuma süre ortalamalarının 2,4±1,7 (min: 0 – max: 9) saat, gece uyku sürelerinin 7,8±1,5 (min: 0 – max: 12) saat olduğu belirtilmiştir. Tablo 1'de katılımcıların Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam puan ve alt puan dağılımları görülmektedir.

Tablo 1: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam ve alt bileşenlere ait puan ortalamaları

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam ve alt bileşenler	Ortalama ± SS/medyan (25-75 p)
Öznel uyku kalitesi	1.24±0.78/1.00(1-2)
Uyku kalitesi	2.94±0.28/3.00(3-3)
Uyku süresi	0.47±0.65/0.00(0-1)
Alışılmış uyku etkinliği	0.76±0.93/0.00(0-1)
Uyku bozukluğu	1.42±0.65/1.00(1-2)
Uyku ilacı kullanımı	0.12±0.5/0.00 (0-0)
Gündüz işlev bozukluğu	0.96±0.95/1.00(0-2)
Toplam	7.9±2.8/8.00(6-10)

Öğrencilerin %79,9'u kötü uyku kalitesine sahip olup, kadınlarda bu oran %82,3 iken, erkeklerde bu oran %72,9'dur ($\chi^2 = 3,483$; $p = 0,062$). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam ve alt boyutlarının durumluk ve sürekli kaygı puanları ile ilişkisi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Öğrencilerde Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam ve alt boyutlarının durumluk ve sürekli kaygı puanları ile ilişkisi

Bileşen	Total durumluk anksiyete	Total sürekli anksiyete	Total uyku kalitesi
1	0.425**	0.367**	0.674**
2	-0.021	0.075	0.130
3	0.112**	0.017	0.462**
4	0.001	0.024	0.586**
5	0.418**	0.406**	0.669**
6	0.135*	0.129*	0.267**
7	0.457**	0.413**	0.729**
Total uyku kalitesi	0.428**	0.395**	1

* < 0,01

** < 0,05

Öğrencilerin kaygı durumları ile toplam uyku kalite puanları arasında pozitif yönde, orta derecede anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 2). Durumluk ve sürekli kaygı toplam puanı arttıkça uyku kalitesinin kötüleştiği saptandı. Alt boyutlarda da alt bileşen 2 ve 4 hariç benzer ilişki tespit edilmiştir.

Öğrencilerin kas iskelet sistemi ile ilgili yakınmaları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Öğrencilerin kas iskelet sistemi ile ilgili yakınmaları

	Son 12 ayda ağrı, acı, rahatsızlık (%)	Son 12 ayda ağrıdan dolayı olağan işlerin engellenmesi (%)	Son 7 günde ağrı (%)
Boyun	62.5	16.4	36.6
Omuz	52.4	13.4	24.7
Dirsekler	11.9	2.4	5.7
El bilek	30.1	8.0	14.3
Sırt	65.8	25.3	42.6
Bel	64.0	28.3	44.3
Kalça/uyluk	23.2	10.7	11.9
Diz	30.4	11.3	15.2
Ayak bileği	29.5	8.9	13.7

Öğrencilerin en çok ağrı, rahatsızlık olarak belirttikleri bölgeler sırt, bel ve boyun bölgeleri olarak belirtilmiştir. Yine en çok bu bölgelerle ilgili şikayetler nedeniyle olağan işlerinin engellendiği belirtilmiştir. Dirsekler dışında tanımlanmış tüm kas iskelet sistemi bölgelerinde son 12 ayda ağrı, acı, hassasiyet tarif eden öğrencilerin durumluluk ve süreklilik kaygı puanlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Öğrencilerin kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri ile ilişkisi

			Durumluk kaygı puanı			Sürekli kaygı puanı		
			Ort ± ss	t	p	Ort± ss	t	p
Son 12 ayda ağrı, acı, hassasiyet	Boyun	Var	41.7±10.4	-2.812	0.007	45.9±8.4	-2.722	0.010
		Yok	38.2±12.0			43.1±10.2		
	Omuz	Var	42.2±10.9	-3.152	0.002	46.1±8.7	-2.731	0.007
		Yok	38.4±11.1			43.4±9.4		
	Dirsekler	Var	41.9±11.8	-0.899	0.398	46.2±8.8	-1.027	0.305
		Yok	40.2±11.0			44.6±9.3		
El bilek	Var	42.9±11.4	-2.797	0.005	46.5±9.1	-2.797	0.03	
	Yok	39.3±10.8			44.1±9.2			
Sırt	Var	42.1±10.6	-3.928	0.000	46.5±8.6	-4.711	0.000	
	Yok	37.1±11.5			41.6±9.5			
Bel	Var	42.4±10.5	-4.513	0.000	46.5±8.6	-4.505	0.000	
	Yok	36.8±11.4			41.9±9.5			
Kalça/uyuk	Var	44.9±11.6	-4.242	0.000	47.9±9.9	-3.419	0.001	
	Yok	39.0±10.6			43,9±8,7			
Diz	Var	43.7±11.4	-3.710	0.000	46,5±9,0	-2.159	0.032	
	Yok	38.9±10.7			44,1±9,2			
Ayak bileği	Var	43.9±11.7	-3.871	0.000	47,3±9,9	-3.176	0.002	
	Yok	38.9±10.5			43,8±8,7			

t=Student t değeri $p<0.05$

4. Tartışma ve Sonuç

Covid-19 pandemi sürecinde öğrencilerin anksiyete, uyku kalitesi ve kas-iskelet sistemi ağrı düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, durumluk ve sürekli kaygı toplam puanı arttıkça uyku kalitesinin kötüleştiği, dirsekler dışında tanımlanmış tüm kas iskelet sistemi bölgelerinde son 12 ayda ağrı, acı, hassasiyet tarif eden öğrencilerin durumluk ve sürekli kaygı puanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Uyku bozukluğunun anksiyete ve depresyonun başlıca belirtisi olduğu belirtilmektedir. İzlem çalışmaları, uyku bozukluğunun gelecekteki anksiyete ve depresyon düzeylerinin de bir yordayıcısı olduğunu göstermekte ve duygusal bozukluk ile uyku bozukluğu arasında etkileşimli bir ilişki olabileceğini belirtmektedir [29]. Ortaöğretimden üniversite eğitimine geçiş yapan genç yetişkinlerin yaşamlarında, stres ve kaygı nedeniyle uyku kalitesi düşüklüğü ve gece uyku bozuklukları da dâhil olmak üzere derin değişiklikleri bildiren çalışmalar mevcuttur [13,14]. Bu değişimlere uyum sağlamaya çalışırken pandemi sürecinin getirdiği karantina ve sosyal izolasyonu yaşayan gençlerin yaşam tarzlarının (diyet, uyku alışkanlıkları, fiziksel aktivite vb.) olumsuz etkilenmesi kaçınılmazdır [8]. Covid-19 pandemisi tüm bireylerde olduğu gibi öğrencilerde de stres ve korku yaratmış, öğrencilerin uyku kalitesini olumsuz etkilemiştir [30]. Pandemi sürecinde kaygı düzeylerinin üniversite öğrencilerinin uyku kalitesine (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi) etkisini inceleyen literatürde az sayıda çalışma olması nedeniyle araştırma sonuçlarımız literatüre önemli katkı sağlaması açısından dikkat çekicidir. Araştırma sonucumuz ile benzer şekilde, Covid-19 sürecinde Malezya, Çin, İrlanda, Güney Kore, Amerika Birleşik Devletleri, Tayvan ve Hollanda'daki üniversitelere kayıtlı toplam 2254 öğrenci ile yapılan çalışmada, algılanan stres ve kaygının uyku kalitesini düşürdüğü tespit edilmiştir [31]. Amerika Birleşik Devletleri'nde Covid-19 pandemisinin ilk aylarında üniversite öğrencilerinin stres, kaygı, endişe ve uyku özelliklerini değerlendiren bir çalışmada, Covid-19 pandemisi hakkında orta derecede veya aşırı derecede endişeli olduğunu bildiren öğrenciler, biraz endişeli, endişeli veya hiç endişeli olmayanlara göre daha az uykuya sahip olduğu belirtilmiştir [10]. Konuyla ilgili diğer sınırlı çalışmalar da depresif semptomların Covid-19 pandemisi sırasında kötü uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [32-35]. Bu nedenle özellikle pandemi süreçlerinde gençlerde uyku bozukluklarının azaltılmasına veya ortadan kaldırılmasına yönelik

girişimsel programların veya çalışmaların artırılması daha da önemli hale gelmiştir. Ding & Yao (2020) tarafından yapılan araştırmada, pandemi döneminde 12-18 yaş arası öğrencilere uygulanan akran eğitimi girişiminin kaygı ve depresyon düzeylerini azalttığı ve uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir [8].

Çeşitli araştırmalarda öğrencilerin %40-68'inin uyku kalitesinin düşük olduğunu ifade ettiği gösterilmiştir [36-38]. Bu çalışmada öğrencilerin %80'i uyku kalitesinde bozukluk ifade etmiştir. Bu durumda çalışma uyku kalitesinin kısıtlama dönemlerinde daha çok bozulduğunun göstermesi açısından önemlidir. Pandemi ile beraber yüz yüze eğitimin yapılamaması, gençlerin derslerine çevrimiçi olarak devam etmesi, bilgisayar ya da cep telefonları ile geçirilen sürenin artması, sosyal ve fiziksel aktivitelerinin kısıtlanması vb. nedenlerin öğrencilerin uyku kalitelerinin bozulmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Covid-19 pandemisi sırasında karantina önlemleri ve sokağa çıkma yasakları nedeniyle bireylerin normal günlük aktivite düzeylerini kaybetmeleri ve fiziksel olarak daha az aktif hale gelmeleri kas-iskelet sistemi semptomlarının artmasına neden olmaktadır [39]. Moretti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Covid-19 pandemisi sırasında evden çalışmanın özellikle omurgayı etkileyen kas-iskelet sistemi problemlerinin kötüleşmesine neden olduğu belirtilmiştir [40]. Majumdar ve arkadaşları (2020) tarafından Hindistan'daki ofis çalışanları ve öğrenciler üzerinde yapılan bir çalışmada, karantina süresi ve hareketsiz aktivite, ofis çalışanları ve öğrencilerde farklı vücut bölgelerindeki rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir [41]. Pandemi sürecinde ülkelerin geliştirdiği önlemler kapsamında üniversitelerde uzaktan eğitime geçiş, gençlerin normal günlük fiziksel aktivitelerinde azalmaya neden olmaktadır. Ancak üniversite öğrencileri kaygı ve kas iskelet sistemi semptomları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların yetersiz kaldığı ve çalışmaların daha çok sağlık çalışanlarına odaklandığı görülmektedir. Çalışmadan elde edilen diğer sonucumuz, dirsekler dışında tanımlanmış tüm kas iskelet sistemi bölgelerinde son 12 ayda ağrı, acı, hassasiyet tarif eden öğrencilerin durumluk ve sürekli kaygı puanlarının yüksek olarak belirtilmesidir. Araştırmamızdan elde edilen bu sonuç, , Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Covid-19 pandemisinin beden ve ruh sağlığına etkilerinin belirlenmesine yönelik önerileri açısından önemlidir. Çünkü, kas-iskelet ağrısının azaltılması veya önlenmesi için DSÖ Uluslararası İşlevsellik, Engellilik ve Sağlık Sınıflandırmasında ana hatlarıyla belirtilen rehabilitasyon hizmetlerini iyileştirmenin ve sağlık kurumlarına verimli rehabilitasyon programları planlamalarına yardımcı olmanın bir yolu olarak, Covid-19 pandemisinin fiziksel ve ruh sağlığı üzerindeki etkileri ve Covid-19 pandemisi sonrası yaşam kalitesini etkileyen sağlık sonuçlarının belgelenmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır [1].

Çalışmamızda, öğrencilerin en çok ağrı, rahatsızlık olarak belirttikleri bölgeler; sırt, bel ve boyun bölgeleri olarak belirtilmiştir. Pandeminin kas-iskelet sistemi semptomlarını nasıl etkilediğini inceleyen çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, insanlar pandemi nedeniyle normal günlük aktivite düzenlerini kaybettikleri ve fiziksel olarak daha az aktif hale geldikleri için Covid-19 pandemisi sırasında kas-iskelet sistemi semptomlarının arttığı varsayılmaktadır [39]. Araştırma sonucumuz, karantina süreçlerinde bilgisayar başında veya oturarak geçirilen zamanın artması nedeniyle üniversite öğrencilerinde kas-iskelet sistemi ağrılarının ortaya çıktığını göstermesi açısından çarpıcıdır ve literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

Mail ortamında veri toplanması nedeniyle maili olmayan veya internet erişim sorunu nedeni ile ulaşılamayan öğrenciler olması çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. Bir diğer sınırlılık ise bu çalışmanın bulguları tüm öğrencilere genellenemez. Kesitsel bir çalışma olması itibarıyla neden sonuç ilişkilerinde çalışma tipi özelinde kısıtlılık olacağı unutulmamalıdır.

Çalışma sonuçları ile ortaya konan uyku bozuklukları ile anksiyete arasındaki ilişki, uyku bozukluklarının tedavisinde öğrencilerin kaygı durumlarının belirlenmesinin önemli olacağını göstermiştir. Ayrıca özellikle pandemi gibi kısıtlılık dönemlerinde, fizik aktivitenin azalması ile birlikte kas iskelet sistemi ile ilgili sorunların artışı, bunun da yine kaygı düzeyleri ile ilişkisinin gösterilmesi, bu dönemlerde öğrencilere yönelik masabaşı egzersiz programlarının düzenlenmesinin hem kas iskelet sorunları, hem kaygı düzeyleri için yararlı olabileceği, dolayısı ile uyku kalitelerini iyileştirebileceği söylenebilir.

Teşekkür

Bu çalışmaya katkı sağlayan üniversite öğrencilerine teşekkür ederiz.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

[1] World Health Organization. WHO director-general’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19---11-march-2020>.

[2]Planchuelo-Gómez Á, Odriozola-González P, Iruñia MJ, Luis-García RD. Longitudinal evaluation of the psychological impact of the COVID-19 crisis in Spain. *J Affect Disord* 2020;277:842-849.

[3]El Keshky MES, Alsabban AM, Basyouni SS. The psychological and social impacts on personal stress for residents quarantined for Covid-19 in Saudi Arabia. *Arch Psychiatr Nurs* 2021; 35(3): 311-316.

[4]Al Zubayer A, Rahman ME, Islam MB, Dey Babu SZ, Rahman QM, Bhuiyan MRAM et al. Psychological states of Bangladeshi people four months after the Covid-19 pandemic: An online survey. *Heliyon* 2020;6(9):e05057.

[5]Chen RN, Liang SW, Peng Y, Li XG, Chen JB, Tang SY et al. Mental health status and change in living rhythms among college students in China during the Covid-19 pandemic: A large-scale survey. *J Psychosom Res* 2020;137:110219.

[6]Moawad RA. Online learning during the Covid-19 pandemic and academic stress in university students. *Revista Românească pentru Educație Multidimensională (PREM)* 2020;12(1):100-107.

[7]Chandra Y. Online education during Covid-19: perception of academic stress and emotional intelligence coping strategies among college students. *Asian Educ Dev Stud* 2020;10(2): 229-238.

[8]Ding X, Yao J. Peer education intervention on adolescents’ anxiety, depression, and sleep disorder during the Covid-19 pandemic. *Psychiatria Danubina* 2020;32(3-4): 527-535.

[9]Center for Collegiate Mental Health Annual Report (2019). Global Health Education and Learning Incubator at Harvard University. 2020. [2020-07-23]. <https://repository.gheli.harvard.edu/repository/collection/resource-pack-college-students-and-mental-health/resource/12372>.

[10]Ulrich AK, Full KM, Cheng B, Gravagna K, Nederhoff D, Basta NE. Stress, anxiety, and sleep among college and university students during the Covid-19 pandemic. *J Am Coll Health* 2021;9;1-5.

[11]Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J et al. The psychological impact of the Covid-19 epidemic on college students in China. *J Psychiatr Res* 2020;287:112934.

[12]Huskya MM, Kovess-Masfety V, Swendsen JD. Stress and anxiety among university students in France during Covid-19 mandatory confinement. *Compr Psychiatry* 2020;102:152191.

[13]Becker SP, Jarrett MA, Luebke AM, Garner AA, Burns GL, Kofler MJ. Sleep in a large, multi-university sample of college students: sleep problem prevalence, sex differences, and mental health correlates. *Sleep Health* 2018;4(2):174-181.

[14]Zhang Y, Peters A, Chen G. Perceived stress mediates the associations between sleep quality and symptoms of anxiety and depression among college nursing students. *Int J Nurs Educ Scholarsh*. 2018;15(1).

[15]Altevogt BM, Colten HR. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington, D.C: National Academies Press; 2006.

[16]Aldabal L, Bahammam AS. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J*. 2011;5:31-43.

[17]Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during Covid-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13074.

[18]Zhou SJ, Wang LL, Yang R, Yang XJ, Zhang LG, Guo ZC et al. Sleep problems among Chinese adolescents and young adults during the coronavirus-2019 pandemic. *Sleep Medicine* 2020;74: 39-47.

- [19]McFarlane AC. Stress-related musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):549-65.
- [20]Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diagnosis* 2020;7(2):85-90.
- [21]Toprak Celenay S, Karaaslan Y, Mete O, Özer Kaya D. Coronaphobia, musculoskeletal pain, and sleep quality in stay-at home and continued-working persons during the 3-month Covid-19 pandemic lockdown in Turkey. *Chronobiology International* 2020, 37(12):1778–1785.
- [22]Polater E. Investigation of the relationship between internet usage, anxiety and sleep quality in a group of university students (Master Thesis). İstanbul, Işık University Social Sciences Institute, 2019.
- [23]Jungmann SM, Withhöft M. Health anxiety, cyberchondria, and coping in the current Covid-19 pandemic: Which factors are related to coronavirus anxiety? *J Anxiety Disord* 2020;73:102239.
- [24]Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.
- [25]Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. 1970.
- [26]Öner N, Le Compte A. *Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*, İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1983.
- [27]Kahraman T, Genç A, Göz E. The Nordic Musculoskeletal Questionnaire: cross cultural adaptation into Turkish assessing its psychometric properties. *Disabil Rehabil* 2016;4:1-8.
- [28]Dickinson CE, Campion K, Foster AF, Newman SJ, O'Rourke AMT, Thomas PG. Questionnaire development: an examination of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire. *Appl Ergon* 1992;23:197-201.
- [29]Shanahan L, Copeland WE, Angold A, Bondy CL, Costello EJ. Sleep problems predict and are predicted by generalized anxiety/depression and oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(5):550–558.
- [30]Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social capital and sleep quality in individuals who self-isolated for 14 days during the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monitor* 2020;26:e923921.
- [31]Du C, Zan MCH, Cho MJ, I.Fenton J, Hsiao PY, Hsiao R et al. Increased resilience weakens the relationship between perceived stress and anxiety on sleep quality: A moderated mediation analysis of higher education students from 7 countries. *Clocks Sleep* 2020;11;2(3):334-353.
- [32]Al-Ajlouni YA, Park SH, Alawa J, Shamaileh G, Bawab A, El-Sadr WM et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with poor sleep health during a period of COVID-19-induced nationwide lockdown: a cross-sectional analysis of adults in Jordan. *BMJ Open* 2020;22;10(12):e041995.
- [33]Ahammed B, Jahan N, Seddeque A, Hossain MT, Shova TEA, Khan B et al. Exploring the association between mental health and subjective sleep quality during the Covid-19 pandemic among Bangladeshi university students. *Heliyon* 2021;7(5):e07082.
- [34]Evans S, Alkan E, Bhangoo JK, Tenenbaum H, Ng-Knight T. Effects of the Covid-19 lockdown on mental health, wellbeing, sleep, and alcohol use in a UK student sample. *Psychiatry Res* 2021;298:113819.
- [35]Gaş S, Ekşi Özsoy H, Cesur Aydın K. The association between sleep quality, depression, anxiety and stress levels, and temporomandibular joint disorders among Turkish dental students during the Covid-19 pandemic. *Cranio* 2021;5:1-6.
- [36]Carney CE, Edinger JD, Meyer B, Lindman L, Istre T. Daily activities and sleep quality in college students. *Chronobiol Int* 2006;23:623-37.
- [37]Kenney SR, LaBrie JW, Hummer JF, Pham AT. Global sleep quality as a moderator of alcohol consumption and consequences in college students. *Addict Behav* 2012;37: 507-12.
- [38]Lund HG, Reider BD, Whiting AB, Prichard JR. Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students. *J Adolesc Health* 2010;46: 124-32.
- [39]Joseph SJ, Shoib S, Sg T, Bhandari SS. Psychological concerns and musculoskeletal pain amidst the COVID-19 lockdown. *Open J Psychiatry Allied Sci (Internet)* 2020; 11(2):137–9.

[40]Moretti A, Menna F, Aulicino M, Paoletta M, Liguori S, Lolascon G. Characterization of home working population during covid-19 emergency: a cross-sectional analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(17):1–13.

[41]Majumdar P, Biswas A, Sahu S. Covid-19 pandemic and lockdown: cause of sleep disruption, depression, somatic pain, and increased screen exposure of office workers and students of India. *Chronobiology International* 2020;8:1191–1200.

Katlanmamış Protein Yanıtı Sinyal Yolunun IRE1 α Kolunun Baskılanmasının PANC-1 Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinin Tümörjenik Özellikleri Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Investigation of the Effects of Suppression of the IRE1 α Arm of the Unfolded Protein Response Signaling Pathway on Tumorigenic Characteristics of PANC- 1 Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells

Yalçın ERZURUMLU ^{1*} 

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Amaç: Pankreas kanseri pankreas dokusundaki hücrelerden orijin alan bir grup malignite olarak ifade edilmektedir. Gelişen bu malignite pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) olarak adlandırılmaktadır. PDAC gelişen hastaların sağ kalım oranları oldukça düşüktür ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık nedenidir. PDAC tümörlerini çevreleyen mikroortamın hipoksik koşulları ve besinden yoksun şartlarının hücrelerde artmış bazal ER stresini uyardığı rapor edilmiştir. Hücrelerde ER stresini kontrol eden Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) adı verilen ve birincil amacı ER homeostazisini yeniden kurmak olan evrimsel olarak korunmuş bir sinyal iletim yolu geliştirmiştir. Son yıllardaki çalışmalar UPR sinyal yolunun karsinogenez sürecine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. ER stresini ve UPR aktivitesindeki değişimlerin ovaryum, prostat, meme ve pankreas kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türünün gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda UPR'nin regülasyonunda görev alan üç önemli efektör proteininden biri olan IRE1 α 'nın seçici bir inhibitörü olan MKC-3946 ile inhibisyonunun PANC-1 hücrelerinin tümörjenik özellikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Materyal-Metot: MKC-3946'nin biyokimyasal etkinliği immünoyoklama ile değerlendirilmiştir. MKC-3946'nin PANC-1 hücrelerinin tümörjenik yeteneği üzerindeki etkileri WST-1 temelli hücre proliferasyon ölçümü, koloni oluşturma tahlili, yara iyileşme tahlili ile incelenmiştir.

Bulgular: MKC-3946 uygulaması PANC-1 hücrelerinin tümörjenik özelliklerini anlamlı düzeyde baskılamıştır.

Sonuç: IRE1 α 'nın farmakolojik olarak hedeflenmesi, pankreas kanserine yönelik olarak yeni bir terapötik bakış açısı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: MKC-3946, IRE1 α , Pankreas kanseri, UPR

Alınış / Received: 01.10.2021 Kabul / Accepted: 21.01.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Pancreatic cancer is mean as a group of malignancies originating from cells in the pancreatic tissue. This developing malignancy is named pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). The survival rate of patients who develop PDAC is very low and is the fourth most common cause of cancer-related death worldwide. Hypoxic and nutrient-deprived conditions of the microenvironment surrounding PDAC tumors have been reported to induce increased basal ER stress in cells. Cells are developed an evolutionarily conserved signal transduction pathway called the Unfolded Protein Response (UPR) that controls ER stress responses in cells, which primary purpose is to restore ER homeostasis. Recent studies have revealed that the UPR signaling pathway contributes to the carcinogenesis process. It has been reported that changes in ER stress and UPR activity are directly related to the development of many types of cancer, including ovarian, prostate, breast, and pancreatic cancer. In our study, the effects of inhibition of IRE1 α , one of the three important effector proteins involved in the regulation of the UPR, with a selective inhibitor, MKC-3946, on the tumorigenic properties of PANC-1 cells were investigated.

Material-Method: The biochemical efficiency of MKC-3946 was evaluated by immunoblotting. The effects of MKC-3946 on the tumorigenic ability of PANC-1 cells were investigated by WST-1-based cell proliferation measurement, colony formation assay and wound healing assay.

Results: MKC-3946 treatment significantly suppressed the tumorigenic properties of PANC-1 cells.

Conclusion: Pharmacological targeting of the IRE1 α in pancreatic cancer may provide a new therapeutic perspective.

Keywords: MKC-3946, IRE1 α , Pancreas cancer, UPR



1. Giriş

Pankreas kanseri pankreas dokusundaki hücrelerden orijin alan bir grup malignite olarak ifade edilmektedir. Hastalarda gözlenen malignitelerin büyük bir bölümü hem duktal hem de asiner hücrelerden gelişmektedir. Gelişen bu malignite pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) olarak ifade edilmektedir. PDAC'ın hızlı ilerlemesi ve metastatik özellik kazanmasından dolayı hastaların yaklaşık %10'nundan daha azının beş yıllık sağ kalım süresine sahip olduğu görülmektedir [1]. Özellikle PDAC tüm pankreas kanseri vakalarının %90'ından fazlasını oluşturmasına karşın pankreatik kanserlerin insidansının düşük olması nedeniyle tüm kanser türlerinin %2-3'lük bir grubunu oluşturmaktadır. Ancak PDAC gelişen hastaların ölüm oranları yüksektir ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık nedenidir [2]. Bu nedenle pankreas kanserine ilişkin moleküler patogenezi sürecinin iyi anlaşılması ve bu yönde terapötik yaklaşımların geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Kansere karşı yaygın olarak kullanılan radyasyon tedavisi, kemoterapi ve cerrahi girişim gibi geleneksel tedavilerin PDAC hastalarındaki sağkalım oranlarına büyük bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. PDAC hastalarının yalnızca %10-20'lik bir bölümünün rezeksiyona uygun olduğu %80-90 gibi bir bölümünün ise rezeksiyona uygun olmadığı ve ilerlemiş ya da metastatik özellikteki pankreatik kansere sahip olduğu görülmektedir [3,4]. Metastatik formdaki pankreatik kanser hastalarının %20'sinin karsinogenez sürecini takiben geçen ilk bir yıl içerisinde yaşamlarını yitirmektedir [5].

PDAC tümörleri ve bu tümörleri çevreleyen mikroortamları oluşturan hücrelerin bulunduğu hipoksik koşullar ve besinden yoksun ortamlarından dolayı bu hücrelerde bazal ER stresi görüldüğü rapor edilmiştir [6]. Ayrıca katlanmamış protein yanıtı (UPR, Unfolded Protein Response) uyarımının tümör

oluşumuna ve tümörün ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle PDAC'ta bazal düzeyde seyreden hücrel olarak aktif UPR gözlenmektedir [6].

Endoplazmik retikulum (ER) protein sentezi, katlanması ve trafiği, kalsiyum depolanması ve lipogenezin de dahil olduğu çok sayıda biyokimyasal fonksiyonun düzenlendiği bir organeldir [7]. Özellikle hücrelerde meydana gelen mutasyon, oksidatif stres, ısı şoku ve gelişen patofizyolojik koşullar nedeniyle ER homeostazisi bozulmaktadır. Ayrıca hücrelerdeki artan protein sentezi gereksinimi, glikoz yoksunluğu veya ER'de depolanan kalsiyum düzeylerindeki dengesizlik; ER'nin işlevselliğinde bozulmaya yol açarak ER stresi olarak ifade edilen süreci tetiklemektedir [8].

ER protein sentezi ve transportu için bir portal görevi üstlenmektedir. Bu nedenle ER'ye bağlı ribozomlarda sentezlenen polipeptit zincirlerinin ER'ye transferini takiben katlanma süreci gerçekleşmektedir. Proteinlerin hücrel kompartmanlardaki hedeflerine ulaşabilmeleri ve biyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için nihai formlarına ulaşmaları gerekmektedir. Olgun formuna ulaşamayan proteinler ER'de yer alan protein-kalite kontrol mekanizması üyeleri tarafından belirlenerek hücrel düzeydeki olası bir proteotoksik sürecin önüne geçmek üzere proteozomal yıkıma yönlendirilmektedir [9]. ER'de aralıksız devam eden protein kalite kontrol süreci hücrenin artan protein sentezi ihtiyacı gibi nedenlerden dolayı bozulmaktadır. Hücreler ER'de bozulan bu protein-kalite kontrol sürecini yeniden programlayabilmek için *UPR* adı verilen ve birincil amacı ER homeostazisini yeniden kurmak olan evrimsel olarak korunmuş bir sinyal iletim yolu geliştirmiştir [7].

UPR; ER membranında lokalize ER stres sensör proteini olarak da ifade edilen inositol gerektiren kinaz 1 alfa (IRE1 α), protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz (PERK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü (ATF6) transmembran proteinleri aracılığı ile regüle edilmektedir [7]. Fizyolojik koşullar altında bu sensör proteinleri ER lümeninin iç yüzünde ER'de yerleşik majör şaperon proteini olan BiP/GRP78 (immunoglobulin heavy chain binding protein/78-kDa glucose-regulated protein) tarafından inaktif formda tutulmaktadır. BiP, katlanmamış proteinler ile ER stres sensör proteinlerinin lümen içi alanları arasında dinamik bir denge kurmaktadır. ER içerisindeki serbest BiP'in bazal düzeylerinin ER'de biriken katlanmamış proteinler nedeniyle düşmesi ve ER stres sensör proteinleri ile etkileşimdeki BiP'in ER stres sensörü lümen alanlarına kıyasla katlanmamış proteinlere daha yüksek doğal afinitesi nedeniyle ayrışması sonrasında UPR aktivasyonu gerçekleşmektedir. Bu süreçte hem IRE1 α hem de PERK'in homodimerize olmasını takiben gerçekleşen trans-otofosforilasyon yolu ile IRE1 α ve PERK'in aktivasyonu gerçekleşmektedir. Tam uzunluktaki ATF6 proteini (90kDa) ise UPR hedef genlerini aktive etmek üzere Golgi'ye transfer olarak burada yer alan S1P (site-1-protease) ve S2P (site-2-protease) proteazları tarafından kesime uğrayarak 50kDa'luk sitozolik aktif fragmenti nükleusa transloke olmaktadır [10].

IRE1 α 'nın aktivasyonu ile endoribonükleaz aktivitesi uyarılır ve XBP1 mRNA'sının splicing'e uğrayarak güçlü bir transkripsiyonel aktivatör olan XBP1s oluşumu gerçekleşir [11]. Bu yol ile protein yıkımı ve taşınması ile ilişkili üyelerin ifade düzeyleri ile ER protein katlama kapasitesi ile ilişkili komponentlerin düzeyleri artırılır. Ayrıca IRE1 α 'nın endonükleaz aktivitesi ile IRE1 bağımlı bozunma olarak ifade edilen RIDD (IRE1 dependent decay) aracılı olarak ER membranında mRNA yıkımı gerçekleştirilerek ER'nin yükü hafifletilir [12].

PERK aktivasyonu UPR'nin translasyonel cevaplarını düzenlemektedir. PERK'in kinaz domainin aktivasyonu ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 α (eIF2 α)'nın fosforilasyonunu tetikleyerek ribozomal inhibisyona ve global translasyonun zayıflamasına neden olmaktadır. Bu süreç hücreye adaptasyon için zaman kazandırmaktadır [13]. Ayrıca UPR'nin PERK kolunun bir downstream efektör proteini olan ATF4 (activating transcription factor 4) ile protein katlama kapasitesinin artırılması ile ilişkili olan UPR hedef genlerinin ifade düzeylerinde artış sağlanmaktadır [14].

Son yıllardaki çalışmalar UPR sinyal yolunun karsinogenez sürecine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur [18,19]. ER stresi ve UPR aktivitesindeki değişimlerin ovaryum, prostat, meme ve pankreas kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türünün gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu rapor edilmiştir [19]. Tümör ilerlemesi, süreklilik kazanan hücre bölünmesi, anjiyogenez, migrasyon ve invazyon gibi süreçlerin hemen hemen her aşamasında UPR yer almaktadır [18].

Çalışmalarımızda pankreas kanseri hücrelerinde UPR'nin IRE1 α kolunun MKC-3946 ile bloke edilmesinin tümörigenez ile ilişkilendirilen proliferasyon, koloni oluşturma ve migrasyon gibi yetenekler üzerindeki etkinliği çeşitli yöntemler ile değerlendirilmiştir. Bulgularımız *in vitro* da pankreatik duktal

adenokarsinomayı modelize eden PANC-1 hücrelerinde MKC-3946 ile IRE1 α 'nın bloke edilmesinin hücrelerin tümörjenik yeteneklerini büyük oranda baskıladığını göstermiştir.

2. Materyal ve Metot

Hücre Kültürü: Çalışmalarda American Type Culture Collection (ATCC)'den temin edilmiş insan pankreatik duktal adenokarsinoma hücreleri %10 FBS içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besi yeri ile konvansiyonel hücre kültürü şartlarında (37 °C'de %5 CO₂) kültüre edildi.

İmmünoblotlama: İmmünoblotlama çalışmaları daha önce rapor edildiği şekilde gerçekleştirilmiştir (20). PANC-1 hücreleri RIPA tamponu (50 mM Tris-HCl pH 7.5 içinde 150 mM NaCl, %1 Triton X-100, %0.5 sodyum deoksikolat, %0.1 SDS) ile lizatlandı. Lizatlanan örnekler 4 °C'de 20 dakika boyunca 14.000 r.p.m'de santrifüj edildi ve hücre pelleti uzaklaştırılarak süpernatant saklandı. Örneklerdeki toplam protein konsantrasyonunun belirlenmesi için BCA protein tahlil kiti (Takara) kullanıldı. Her bir örnek hazırlanan SDS-PAGE jeline yüklenerek elektroforez işlemi ile protein içerikleri ayrıştırıldı. Takiben protein örnekleri PVDF membrana transfer edildi. Transfer işlemi sonrasında sırasıyla bloklama, birincil antikor uygulanması, yıkama, HRP konjuge ikincil antikor uygulanması, yıkama ve görüntüleme işlemi gerçekleştirildi. Protein bantlarının görüntülenmesi için ECL substrat kiti (Bio-Rad) kullanılarak ChemiDoc XRS+ System (Bio-Rad) sisteminde gerçekleştirildi. İmmünoblotlamada poliklonal anti-XBP-1u (Proteintech #25997-1-AP), poliklonal anti-XBP-1s antikorları (Proteintech #24868-1-AP) ve yükleme kontrolü olarak monoklonal anti-Beta Aktin (Proteintech #66009-1-Ig) antikorları kullanılmıştır. İkincil antikor olarak anti-tavşan IgG HRP-konjuge ikincil antikor (Cell Signaling #7074) ve anti-fare IgG HRP-konjuge ikincil antikor (Cell Signaling #7076) kullanılmıştır.

Proliferasyon Tahlihi: Hücrelere uygulanan MKC-3946 etanol ile çözülerek 1000 kat konsantre stok (1000x) olarak hazırlandı. Hücrelere 24 saat süre ile 1, 2.5, 5 μ M MKC-3946 uygulaması yapıldı. Kontrol uygulaması olarak hücrelere eş hacimde çözgen uygulaması gerçekleştirildi. PANC-1 hücrelerinin hücre proliferasyon oraları WST-1 hücre proliferasyon reaktifi (Takara) kullanılarak üreticinin önerdiği protokol kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir örnek 3 teknik tekrar halinde değerlendirildi. 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 5000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekim işlemi gerçekleştirildi. Hücre ekim işlemini takiben geçen 24 saat sonrasında bileşikler hücrelere 48 saat süre ile uygulandı. Süre sonunda her bir örneğe 20 μ l WST-1 ajanı eklendi ve 2 saat süre ile inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. Takiben mikropłaka okuyucu (BioTek, Epoch 2)'da 450nm dalga boyunda absorbans okuması gerçekleştirildi.

Koloni oluşum Tahlihi: PANC-1 hücreleri, 6 kuyucuklu bir plakaya (1000 hücre/ml) ekildi. 24 saat sonra hücrelere 5 μ M MKC-3946 uygulaması gerçekleştirildi ve 72 saat boyunca bir CO₂ inkübatöründe 37 °C'de hücreler büyütüldü. Süre sonunda besi ortamı uzaklaştırılarak hücreler 1xPBS ile yıkanarak gelişen koloniler fikse edildi ve %0.05 kristal viyole solüsyonu (Sigma Aldrich) ile boyanarak faz kontrast mikroskopta incelendi. Sonuçlar kat değişimi şeklinde grafikte sunuldu.

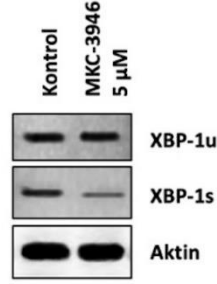
Yara İyileşme Tahlihi: PANC-1 hücreleri, 12 kuyucuklu hücre kültür kabına (3,5x10⁵ hücre/kuyucuk) ekildi ve 24 saat süreyle bir CO₂ inkübatöründe 37°C'de inkübe edildi. Hücrelere yara açma aparatı kullanılarak yara oluşturuldu. İşlem sırasında kültür yüzeyinden ayrılan hücrelerin uzaklaştırılması için 1xPBS ile hücreler yıkandı ve tekrar besi ortamı eklenerek 5 μ M MKC-3946 uygulaması gerçekleştirildi. 72 saat süre ile yara genişliğindeki değişimler faz kontrast mikroskopu kullanılarak izlendi ve fotoğraflamalar gerçekleştirildi. Yara kapanma yüzdesinin analizi, ImageJ yazılımı (<http://imagej.nih.gov/ij/>) kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir örnek grubu 3 bağımsız biyolojik ve iki teknik tekrar ile tekrarlandı. Sonuçlar kat değişimi şeklinde grafikte sunuldu.

İstatistiksel Değerlendirme: Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı GraphPad Prism 5 yazılımı kullanılarak minimum %95 güven aralığı ile Student t testi ile belirlendi. p < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmalarımızda pankreas kanseri hücresi PANC-1'de UPR'nin IRE1 α kolunun MKC-3946 ile bloke edilmesinin PANC-1 hücrelerinin proliferasyon, koloni oluşturma ve migrasyon gibi tümörjenik özellikleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla öncelikli olarak UPR'de yer alan IRE1 α endonükleaz aktivitesini bloke eden MKC-3946'ün biyokimyasal etkinliği IRE1 α 'nın efektör yanıt elemanı olan XBP-1'in alternatif splicing versiyonu incelenerek gerçekleştirilmiştir. XBP-1'in unspliced (XBP-1u) ve spliced (XBP-1s) versiyonlarının protein düzeylerindeki değişimler immünoblotlama ile incelenmiştir. Şekil 1'de

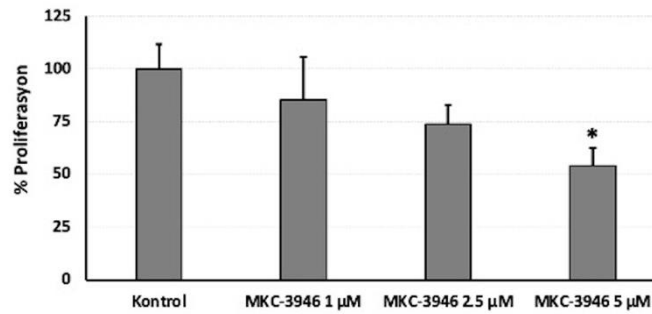
sunulan immüno blot verilerine göre MKC-3946 uygulaması PANC-1 hücrelerinde bazal düzeyde seyreden IRE1 α 'nın downstream efektörü olan XBP-1u/XBP-1s dönüşümünü başarılı bir şekilde inhibe etmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: PANC-1 hücre hattında UPR'nin IRE1 α kolunun MKC-3946 aracılı olarak baskılanması. PANC-1 hücreleri 6 kuyucuklu hücre kültür kaplarına ekildikten 24 saat sonra hücrelere 5 μ M MKC-3946 uygulandı. MKC-3946 uygulamasından 24 saat sonra hücreler lizatlanarak immüno blotlama işlem basamakları uygulandı. XBP-1u ve XBP-1s düzeyleri bu proteinlere karşı primer antikorlar kullanılarak tayin edildi. Yükleme kontrolü olarak beta-aktin kullanıldı.

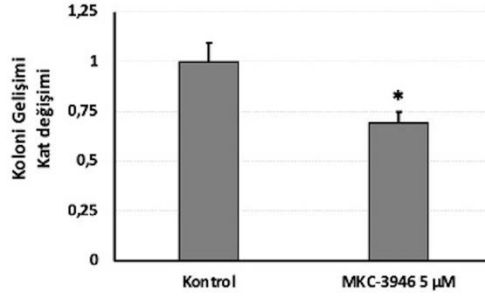
MKC-3946'ün IRE1 α 'nın endoribonükleaz aktivitesinden sorumlu domain ile etkileşerek IRE1 α sinyalizasyonunu bozmaktadır. MKC-3946'nın biyokimyasal aktivitesi için efektif doz 5 μ M olarak rapor edilmiştir [21,22]. İmmüno blotlama çalışmalarımızda da PANC-1 hücreleri için MKC-396'nın biyokimyasal etkinliği için gerekli olan efektif dozun 5 μ M olduğu belirlenmiştir (Şekil 1). Bu nedenle sonraki basamaklarda sürdürdüğümüz fonksiyonel tahliller bu bilgi kullanılarak sürdürülmüştür.

Sonraki aşamada PANC-1 hücrelerine MKC-3946 uygulamasının hücre proliferasyonu üzerine olan etkileri WST-1 temelli hücre proliferasyonunu ölçmede kullanılan tahlil ile değerlendirilmiştir. Bulgularımız IRE1 α blokajının PANC-1 hücrelerinin proliferasyon düzeylerini 5 μ M MKC-3946 uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde baskıladığını ortaya koymuştur (Şekil 2).



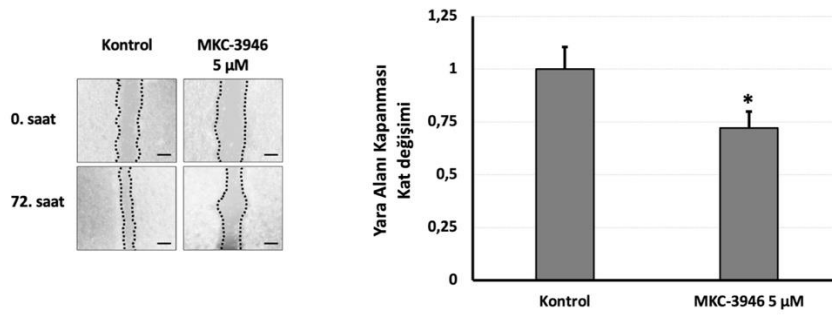
Şekil 2: 1, 2.5, 5 μ M MKC-3946 uygulamasının PANC-1 hücre proliferasyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi (* p<0.05).

MKC-3946'ün PANC-1 hücrelerinin koloni oluşturma yeteneği üzerindeki etkileri değerlendirdiğimiz koloni formasyon tahlil sonuçlarımızda MKC-3946 aracılı UPR'nin IRE1 α kolunun blokasyonu sonrasında kontrol grubuna oranla MKC-3946 uygulanan gruptaki hücrelerin koloniyel gelişim oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde baskılandığı belirlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: MKC-3946 uygulamasının PANC-1 hücrelerinin koloni oluşturma yeteneği üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi (* p<0.05).

Son olarak migrasyon kabiliyetinin ölçülmesinde de kullanılan yara iyileşme tahlil sonuçlarımızda 5 µM MKC-3946 uygulamasının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PANC-1 hücrelerinin migratif yeteneğini sınırlandırdığı belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: MKC-3946 uygulamasının PANC-1 hücrelerinin migrasyon yeteneği üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi (* p<0.05). PANC-1 hücrelerinde oluşturulan yara 0. saat olarak kabul edilmiştir. Yara oluşumunu takiben geçen 72. Saatin sonunda aynı bölgelerden tekrar fotoğraflama işlemi gerçekleştirilerek yara alanlarında ImageJ yazılımı ile alan hesabı gerçekleştirilerek 0. saate oranlanarak kat cinsinden grafikte gösterilmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

UPR ökaryotik hücrelerde evrimsel olarak iyi düzeyde korunmuş ER membranında yer alan transmembran proteinleri aracılığıyla koordine edilen sofistike bir mekanizmadır [19]. Hücrelerde oluşan ER stresine karşı ve özellikle hücrelerdeki bozulan ER proteostazisinin yeniden düzenlenmesi için vazgeçilmez bir mekanizmadır. Bu adaptif yanıt aracılığıyla ER stres koşullarının üstesinden gelinemez ise hücrelerde apoptotik hücre ölümü indüklenebilmektedir. Özellikle kanser hücrelerinin hızlı bölünme ve yayılcı profillerinin doğası gereği yoğun protein sentezi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kanser hücreleri büyük oranda aktif bir UPR profili sergilemektedir [18]. Ancak günümüzde halen daha UPR'nin tümör büyümesini inhibe edip etmediği veya tümör mikroçevresindeki stresli koşullara adaptasyonlarını kolaylaştırarak tümör hücrelerini koruyup korumadığı bazı kanser grupları dışında tam olarak anlaşılamamıştır.

Kanser progresyonu sırasında karsinojenik hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, migrasyon ve invazyon gibi onkojenik özelliklerinin sürdürülebilmesi için protein sentez ihtiyacında artış gözlenmektedir [17]. Özellikle tümör hücrelerinin oksijen ve besin gereksinimi gibi ihtiyaçları tümör mikroçevresi tarafından yeterince karşılanamamaktadır. Bu nedenle tümör hücreleri değişen bu koşullara fizyolojik olarak uyum sağlayabilmek için UPR'nin de dahil olduğu çok sayıda stres yanıtı ile ilişkili mekanizma fonksiyon göstermektedir [18]. Diğer solid tümörlerde olduğu gibi pankreatik tümörlerde de artmış UPR aktivitesi görüldüğü rapor edilmiştir. Özellikle son yıllardaki çalışmalar UPR'nin karsinogenez sürecine destek verdiğini, kanser hücrelerinin proliferatif, migratif ve invazyon yeteneklerini düzenlediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte UPR'nin hücrelerden salınan önemli sinyal molekülleri olan sitokin salınımını da düzenlediğini gösterilmiştir [15,16].

In vitro da pankreatik duktal adenokarsinoma çalışmalarını modelize etmek için PANC-1 hücreleri yoğun olarak kullanılmaktadır. Gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda PANC-1 hücrelerinde IRE1α sinyal yolunun inhibe edilmesinin etkilerini araştırmak üzere MKC-3946 ajanından faydalanılmıştır. MKC-3946 hücre geçirgen naftaldehit türevi bir bileşiktir ve IRE1α'nın endoribonükleaz aktivitesinden sorumlu olan domainine bağlanarak gerçekleştirdiği inhibisyonu yolu ile XBP-1s oluşumunu bloke etmektedir [21,22]. MKC-3946'nın etkinliğini test ettiğimiz çalışmalarda 24 saat süre ile 200nM MKC-3946 uygulamasının XBP-1s düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü belirlenmiştir (Şekil 1). Takiben devam eden çalışmalarımızda MKC-3946'ün PANC-1 hücreleri üzerindeki olası anti-proliferatif, koloniyel gelişim ve migratif yeteneği geriletilici etkileri çeşitli tahliller ile değerlendirilmiştir.

Kolon kanseri hücreleri ile yürütülen bir çalışmada IRE1α sinyal iletim yolunun baskılanması sonrasında *in vitro* ve *in vivo* da hücre proliferasyonunun baskılandığı rapor edilmiştir [8]. Benzer şekilde IRE1α'nın RNaz aktivitesinin bloke edilmesi ile meme kanseri hücrelerinde proliferatif yeteneğin azaldığı gösterilmiştir [15]. PANC-1 hücreleri ile sürdürdüğümüz hücre proliferasyonu çalışmalarından elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde meme kanseri hücrelerinde IRE1α blokasyonu sonrası hücre ölümü ile ilişkili bulguya rastlanmadığı rapor edilmiştir (Şekil 2). Meme kanseri hücrelerindeki proliferatif etkinlikteki duraksamanın hücrelerin G1 fazında tutuklanması nedeniyle gerçekleştiği belirlenmiştir [8,15]. Bu sonuçlar IRE1α sinyal kolunun hücre döngüsü komponentlerini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyerek buradaki dinamikler üzerinde fonksiyonel bir role sahip olabileceğini önermektedir.

IRE1α baskılanmasının PANC-1 hücrelerinin diğer tümörjenik özelliklerini incelediğimiz tahlillerde MKC-3946 aracılı olarak IRE1α'nın biyolojik fonksiyonlarının baskılanması; kanser hücreleri için ayırıcı bir özellik olan koloniyel gelişim ve migrasyon yeteneklerini anlamlı düzeyde inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Şekil 3,4). Özellikle karsinogenez sürecinde kanserli hücre odaklarının hızlı proliferatif özellikleri ve buldukları mikroçevreden iyi düzeyde faydalanmaya adaptasyon bu hücrelere önemli avantajlar sağlamaktadır [23]. Bu nedenle en belirgin tümörjenik özelliklerden olan ilerlemiş koloniyel gelişim yeteneği ve artmış migratif kapasitenin baskılanabilmesi tümör progresyonunun önüne geçilebilmesi açısından önemlidir. Sonuçlarımız UPR'nin IRE1α kolunun MKC-3946 aracılı olarak baskılanmasının pankreatik duktal adenokarsinomu tedavisi için umut verici bir yaklaşım olduğunu önermektedir.

Her geçen gün hücre proteostazisinin detaylarına ilişkin artan bilgilerimiz, bu süreçte yer alan protein-kalite kontrol mekanizması üyelerinin tümör progresyonu da dahil olmak üzere çok sayıda patolojik süreç ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Tümör hücrelerinin artan metabolik ihtiyaçları ve özellikle artmış protein sentez gereksinimi göz önüne alındığında ER'de yer alan protein kalite kontrol mekanizması üyelerinin hedeflenmesinin güçlü bir terapötik odak olacağı öngörülebilmektedir. PANC-1 hücreleri üzerinde sürdürdüğümüz *in vitro* deneysel çalışma sonuçlarımız pankreas kanserinde UPR'nin IRE1α kolunun farmakolojik olarak hedeflenmesinin pankreas kanseri tedavisine yönelik yeni bir terapötik perspektif sunmaktadır.

Teşekkür

Bu çalışmadaki bazı analizlerin gerçekleştirilmesinde kullanılan cihazlar ile destek veren Süleyman Demirel Üniversitesi Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi (YETEM)'ne katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Laboratuvarımıza hücre hattı desteğinde bulunan Dr. İbrahim Aydın CANDAN'a teşekkür ederiz.

Kaynakça

- [1] Sarantis P, Koustas E, Papadimitropoulou A, Papavassiliou AG, Karamouzis M V. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Treatment hurdles, tumor microenvironment and immunotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(2):173–81.
- [2] Kleeff J, Korc M, Apte M, Vecchia CL, Johnson CD, Biankin AV, Neale RE, Tempero M, Tuveson DA, Ralph Hruban H.. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16022.
- [3] Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3157–65.
- [4] Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Current and evolving therapies. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7).

- [5] Mayo SC, Nathan H, Cameron JL, Olino K, Edil BH, Herman JM, et al. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent. *Cancer*. 2012;118(10):2674–81.
- [6] Kong B, Cheng T, Wu W, Regel I, Raulefs S, Friess H, et al. Hypoxia-induced endoplasmic reticulum stress characterizes a necrotic phenotype of pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6(31):32154–60.
- [7] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(8):421-438.
- [8] X-X Li, H-S Zhang, Y-M Xu, R-J Zhang, Y Chen, L Fan, Y-Q Qin, Y Liu ML& JF. Knockdown of IRE1 α inhibits colonic tumorigenesis through decreasing β -catenin and IRE1 α targeting suppresses colon cancer cells. *Oncogene* 2017;36:1-9.
- [9] Adams BM, Oster ME, Herbert DN. Protein quality control in the endoplasmic reticulum. 2019; 38(3):317-329.
- [10] Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 2004;279(25):25935–8.
- [11] Calton M, Zeng H, Urano F, Till JH, Hubbard SR, Harding HP, Clark SC. IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature* 2002;15:92-96.
- [12] Hollien J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science* 2006;313(5783):104–7.
- [13] Heather P. Harding YZ& DR. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397:271-274.
- [14] Vattem KM, Wek RC. Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(31):11269–74.
- [15] Logue SE, McGrath EP, Cleary P, Greene S, Mnich K, Almanza A, et al. Inhibition of IRE1 RNase activity modulates the tumor cell secretome and enhances response to chemotherapy. *Nat Commun* 2018;9(1).
- [16] Talty A, Deegan S, Ljubic M, Mnich K, Naicker SD, Quandt D, et al. Inhibition of IRE1 α RNase activity reduces NLRP3 inflammasome assembly and processing of pro-IL1 β . *Cell Death Dis*. 2019;10(9).
- [17] Dejeans N, Barroso K, Fernandez-Zapico ME, Samali A, Chevet E. Novel roles of the unfolded protein response in the control of tumor development and aggressiveness. *Semin Cancer Cell* 2015;33:67-73.
- [18] Papaioannou A, Chevet E. Driving Cancer Tumorigenesis and Metastasis Through UPR Signaling. *Top Microbiol Immunol* 2018;414:159-192.
- [19] Siwecka N, Rozpędek W, Pytel D, Wawrzynkiewicz A, Dziki A, Dziki Ł, et al. Dual role of endoplasmic reticulum stress-mediated unfolded protein response signaling pathway in carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
- [20] Erzurumlu Y, Ballar P. Androgen Mediated Regulation of Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation and its Effects on Prostate Cancer. *Sci Rep* 2017;7:1–12.
- [21] Volkmann K, Lucas JL, Vuga D, Wang X, Brumm D, Stiles C, et al. Potent and selective inhibitors of the inositol-requiring enzyme 1 endoribonuclease. *J Biol Chem* 2011;286(14):12743–55.
- [22] Mimura N, Fulciniti M, Gorgun G, Tai YT, Cirstea D, Santo L, Hu Y, Fabre C, Minami J, Ohguchi H, Kiziltepe T, Ikeda H, Kawano Y, French M, Blumenthal M, Tam V, Kertesz NL, Malyankar UM, Hokenson M, Pham T, Zeng Q, Patterson JB, Richardson PG, Munshi NC, Anderson KC. Blockade of XBP1 splicing by inhibition of IRE1 α is a promising therapeutic option in multiple myeloma. *Blood* 2012;119(24):5772-81.
- [23] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*. 2019;79(18):4557–67.

Farklı Şiddetteki Periodontal Hastalıklarda Salya ve Serumdaki PTX-3 ve CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Salivary and Serum PTX-3 and CRP Levels in Periodontal Diseases of Different Severity

Aykut TAN¹ , Nilgün GÜRBÜZ² , Furkan İlker ÖZBALCI² , Özgür KOŞKAN³ , Zuhale YETKİN AY^{1*} 

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Isparta, Türkiye.

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Isparta, Türkiye.

³Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Biyometri AD, Isparta, Türkiye.



Ö Z E T

Amaç: Bu çalışmanın amacı periodontal açıdan sağlıklı ve farklı şiddetlerde periodontal hastalığı olan (gingivitis, periodontitis –Evre I ve Evre III) bireylerin salya ve serum örneklerinde Pentraksin (PTX)-3 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin belirlenmesidir.

Materyal-metot: Sağlıklı (Grup 1, n=20), gingivitis (Grup 2, n=20), Evre I periodontitisli (Grup 3) ve Evre III periodontitisli (Grup 4, n=20) olmak üzere 80 sigara içmeyen sistemik sağlıklı bireyin salya ve serum CRP ve PTX-3 düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenerek gruplar arasında karşılaştırıldı ve klinik parametrelerle korelasyonları incelendi.

Bulgular: En yüksek serum CRP düzeyi Grup 4'te belirlenirken, Grup 1 tüm gruplardan anlamlı düzeyde düşük serum CRP düzeyi sergiledi ($p<0,05$). Serum CRP düzeylerinin Grup 2 ve Grup 3'te istatistiksel olarak birbirine benzer ($p>0,05$); ancak Grup 1'den anlamlı yüksek ($p<0,05$) ve Grup 4'ten anlamlı düşük düzeyde ($p<0,05$) olduğu belirlendi. Serum PTX-3 sağlıklı gruptan şiddetli periodontitisli gruplarına doğru artan bir düzeyde sıralanmaktaydı; ancak bu sıralamada Grup 2 Grup 3'ten daha yüksek serum PTX-3 düzeyi sergiledi ($p<0,05$).

Salya CRP ve PTX-3 düzeyleri Grup 1'de diğer gruplardan anlamlı düşük, Grup 3 ve 4'te diğer gruplardan anlamlı yüksek düzeyde iken ($p<0,05$); Grup 2 ve Grup 3 birbirine benzer düzeyler sergiledi ($p>0,05$). Periodontal parametreler ve serum ve salya parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, hem CRP hem de PTX-3'ün tüm periodontal parametreler ile güçlü korelasyonlar sergilediği belirlendi ($p<0,001$).

Sonuç: İncelenen salya ve serum parametreleri (CRP ve PTX-3) ve çalışma grupları arasında belirlenen düzeyel farklılık ve parametreler arasındaki korelasyonlar periodontal hastalık-sistemik hastalık ilişkisini açıklamak için önemli veriler sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gingivitis, periodontitis, enflamasyon, CRP, PTX-3

Alınış / Received: 24.09.2021 Kabul / Accepted: 02.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the salivary and serum levels of Pentraxin (PTX)-3 and C-reactive protein (CRP) of individuals who are periodontally healthy or have periodontal diseases with different severity (gingivitis, periodontitis – Stage I and Stage III).

Material-Method: Salivary and serum CRP and PTX-3 levels of 80 non-smoker systemically healthy individuals (periodontally healthy (Group 1), gingivitis (Group 2), Stage I periodontitis (Group 3) and Stage III periodontitis (Group 4) were determined by ELISA, compared among the groups and their correlations were analyzed.

Results: While the highest serum CRP level was determined in Group 4, Group 1 showed significantly lower serum CRP levels from all groups ($p<0.05$). Group 2 and 3 had similar serum CRP levels ($p>0.05$), but statistically significantly higher serum CRP levels were found in both groups than Group 1 and lower than Group 4 ($p<0.05$). Serum PTX-3 was ranked increasing from the healthy group to the groups with severe periodontitis; however, Group 2 presented significantly higher serum PTX-3 level than Group 3 ($p<0.05$). While salivary CRP and PTX-3 levels were significantly lower in Group 1 than the other groups, and significantly higher in Groups 3 and 4 than the other groups ($p<0.05$); Group 2 and Group 3 presented similar levels ($p>0.05$). When the correlations between periodontal parameters and serum and saliva parameters were examined, both CRP and PTX-3 showed strong correlations with all periodontal parameters ($p<0.001$).

Conclusion: The significant differences between the salivary and serum parameters' levels among the study groups and the correlations between the parameters provided important data to clarify the periodontal disease-systemic disease relationship.

Keywords: Gingivitis, periodontitis, inflammation, CRP, PTX-3



1. Giriş

Periodontitis dişleri destekleyen yumuşak ve sert dokuların enflamatuvar bir hastalığıdır (1). Bölgeye özgü lokal bir hastalık olarak görülse bile; konakta periodontitisle ilişkili sistemik enflamatuvar bir yanıt da oluşmaktadır [1]. Periodontitis ve sistemik hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet, kötü gebelik sonuçları, vb.) arasında temelde enflamasyon merkezli bir ilişki olduğu savunulmaktadır [2].

Global prevalansı oldukça yüksek olan periodontitis ve KVH arasındaki ilişkinin olası mekanizmaları arasında periodontitis gelişimi ile periodontal cep derinliğinin ve derin periodontal cepte oluşan anaerobik ortamda biyofilmdeki patojenik mikroorganizma sayısının da artması; bu artış ile pro-enflamatuvar mediyatör düzeylerinin (interlökin (IL)-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, C-reaktif protein (CRP), vb.) yükselmesi ve bir yandan da ülser kanamalı cep epiteli giriş yolundan oluşan bakteriyemi ve bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) yapısının ve matris metalloproteinazların (MMP) indüklediği sistemik konak enflamatuvar yanıtı sayılabilir. Ayrıca periodontitis varlığının ateroma formasyonu, maturasyonu ve alevlenmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir [3]. Hatta periodontitis, KVH için modifiye edilebilir risk faktörleri arasında sayılmaktadır [4].

Yüksek derecede duyarlı (sensitif) ancak özgül (spesifik) olmayan CRP, sistemik enflamasyon, travma, hipoksi, sigara kullanımı, diyabet, hamilelik ve periodontal hastalıkta artış gösteren bir akut faz proteindir [5]. İnflamatuvar etkenlere (LPS, IL-1 β , IL-6 vb) karşı karaciğerin yanı sıra lokal olarak periferik kan lenfositleri, alveoler makrofajlar, beyin nöronları, solunum yolu, aterosklerotik plak, koroner arterler,

böbrek, adipoz doku ve akciğer epiteliyal hücreleri tarafından da ekstra hepatik olarak sentezlenebilmektedir [6].

Aralarında kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistem bileşenleri, antiproteazlar, transport proteinleri, enflamatuvar mediyatörlerin de bulunduğu diğer akut faz proteinlerinde olduğu gibi CRP inflamasyon durumunda en az %25'lik bir oranda artış yaparak, 48 saat ve daha fazla süre dolaşımında düzeyini sürdürebilmektedir [7]. CRP enflamasyonun ve enflamatuvar hastalıkların, daha özgül ifade etmek gerekirse, periodontitisin tanı, izlem ve tedavisinde bilgi sağlayabilmektedir [8].

CRP' nin (kısa grubuna dahil olduğu pentraksin (PTX) ailesinin bir de uzun zincirli grubu bulunmaktadır [9]. PTX-3 uzun zincirli gruba dahil olmakla birlikte, vasküler endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. PTX-3'ün enflamatuvar durumu klasik pentraksinler (CRP, serum amiloid A (SAA)) ile karşılaştırıldığında daha net yansıttığı ve hastalık aktivitesinin gerçek bir bağımsız indikatörü olduğu ileri sürülmektedir [10,11]. Periodontal hastalık ve PTX-3 ile ilgili yapılmış çalışmalarda periodontitisli hastaların plazma ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) PTX-3 konsantrasyonlarının periodontal hastalık aktivitesi ile ilgili bir belirteç olabileceği [12], tanısal bir özellik taşıyabileceği [13] ve periodontitisin periferik arter hastalığı için odds oranını (rölatif risk) yükselttiği rapor edilmiştir [14]. P-selektine bağlanarak nötrofillerin ekstrasvazyonunu ve enflamasyon bölgesine göçünü engellediği ve PTX-3'ün periodontitisli bireylerin dişeti örneklerinde transkripsiyonel düzeydeki ekspresyonlarının azaldığı da rapor edilmiş, hastalığın farklı evrelerinde farklı düzeyde eksprese edileceği de ileri sürülmüştür [15].

Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı, periodontal açıdan sağlıklı ve farklı şiddetlerde periodontal hastalığı olan (gingivitis, periodontitis –Evre I ve Evre III) bireylerin salya ve serum örneklerinde PTX-3 ve CRP düzeylerinin belirlenmesidir. Böylece hastalık tipi ve şiddetine, ayrıca ülsere ve inflame periodontal yüzey alanındaki artışa bağlı olarak sistemik dolaşımında ve salyada bu belirteçlerin artacağı hipotezi de test edilmiş olacaktır.

2. Materyal ve Metot

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu bu çalışmayı 16.08.2017 tarihli 121 nolu kararıyla 1975 yılında oluşturulan ve 2013 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu' na uygun olarak yürütülmek üzere onayladı.

Çalışma popülasyonunu Eylül 2017 ve Kasım 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD'na başvuran ve aydınlatılmış onam belgelerini imzalamış olan gönüllü 80 birey oluşturdu. Herhangi bir sistemik hastalığı olan, sigara içen, 65 yaşından büyük olan, son altı ay içinde periodontal tedavi gören, son 6 ay içinde periodontal parametre değerlerini etkileyebilecek ilaç kullanan (anti-enflamatuvar, antibiyotik, vb), akut periodontal hastalığı olan, çalışmaya katılmaya ve aydınlatılmış onam formunu imzalamaya istekli ve gönüllü olmayan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hasta Grupları

Çalışmaya katılan gönüllü bireylere periodontal sağlık ve hastalık tanıları 2017 yılında önerilen Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflandırması' na göre kondu [16]. Bireyler bu sınıflamaya göre sağlıklı (Grup 1, n=20, [17]), gingivitis (Grup 2, n=20, [16]), Evre I periodontitisli (Grup 3, n=20) ve Evre III periodontitisli (Grup 4, n=20, [16]), olarak 4 gruba ayrıldı. Periodontitisli hastalar Derece A grubuna dahildi [16]. Gingivitis ve periodontitis yayılımı, 1999 Uluslararası Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırması Çalışmayı' na ve 2017 Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflandırması' na göre (periodontal hastalık tutulumu olan diş sayısı < %30 ise lokalize, periodontal hastalık tutulumu olan diş sayısı \geq 30 ise generalize) belirlendi [17,18].

Sosyodemografik, Antropometrik ve Dental Özellikler

Sosyodemografik ve antropometrik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, aylık gelir, boy ve kilo) ve dental (diş fırçalama sıklığı, diş hekimi ziyareti sıklığı, arayüz hijyen gereci kullanımı) veriler kaydedildi.

Periodontal Değerlendirme

Klinik parametre ölçümleri, kendi içinde kalifiye olmuş (cep derinliği (CD) için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,997, klinik ataçman kaybı (KAK) için 0,995) bir hekim (A.T.) tarafından gerçekleştirildi.

Gingival indeks (GI, [19]) ve plak indeksi (PI, [20]) her dişin dört bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, ve meziolingual/meziopalatal), CD, KAK ve sondlamada kanama (SK) için ise mevcut her dişin altı bölgesinden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual/meziopalatal, midlingual/midpalatal, ve distolingual/distopalatal) Williams periodontal sondu (Hu-Friedy Manufacturing Corp., Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. Sondun nazikçe sulkus/periodontal cep boyunca dolaştırılması sonucu altı bölgeden herhangi bir veya daha fazlasında kanama olan diş SK(+) kabul edilerek mevcut diş sayısına göre yüzdesi hesaplandı [21].

Ayrıca mevcut her dişin altı bölgesinden elde edilen CD, SK ve KAK değerleri periodontal inflame yüzey alanı (PIYA) ve periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) hesaplanmasında kullanıldı [22]. Hujoel ve ark. [23] tarafından önerilen ataçman kaybı yüzey alanı (AKYA) lmnde ataçman kaybı nedeniyle ortaya çıkmış kök yüzey alanının miktarını ifade edilmekteydi. AKYA' yı hesaplamak için bir dişin çevresinde sondlama ile yapılan KAK değerleri kullanılır. Periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ise AKYA' dan çekilme yüzey alanının çıkarılmasıyla bulunmaktadır. Ancak, PEYA hala enflame cep epitel yüzey alanını ölçmediği için PEYA' nın enflamasyonlu kısmını hesaplamak için PEYA' nın SK' dan etkilenen kısmının hesaplanması önerilmiştir. Periodontitisin yarattığı sistemik inflamatuvar yüke katkı sağlayan ana unsur kanama yüzey alanı ya da periodontal inflame yüzey alanıdır (PIYA). Bu amaçla Nesse ve ark. [22] tarafından geliştirilen ve ataçman kaybının toplam yüzey alanını hesaplayan formda ilgili boşluklar doldurulduğunda (her dişin altı bölgesi için CD, KAK ve SK değerleri (+/-) forma işlenerek) PIYA ve PEYA elde edilmektedir.

G Analizi

Leira ve ark.' nın [24] çalışmalarına göre sağlıklı ve şiddetli periodontitisli hastaların PIYA değerleri göz önüne alınarak 0,05 anlamlılık düzeyi ve %80 istatistiksel gücü oluşturan hasta sayısı grup başına 20 kişi olarak belirlendi.

Salya rnekleme

Uyarılmamış tam salya örneklere sabah 9 ve 10 saatleri arasında steril plastik tüplere Navazesh ve Kumar yöntemi [25] ile alındı ve analize kadar -80°C' de bekletildi.

Serum rnekleme

Antekübital venden antikoagülan tüplere (EDTA, Greiner AG, Kremsmnster, Avusturya) alınan kan örneklere 3000 x g' de 10 dakika süresince santrifüj edilmesiyle elde edilen serum örneklere, porsiyonlanarak analize kadar -80°C' de bekletildi. Tüm periodontal kayıtların ve serum ve salya örneklere elde edilmesinin ardından çalışmaya katılan bireylerin gereksinim duydukları periodontal tedavileri Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD'nda tamamlandı.

Biyokimyasal Analiz

Sağlıklı bireyler ile farklı düzeylerdeki periodontitisli hastalara ait serum ve salya örneklere CRP ve PTX-3 düzeyleri, sandviç enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan insana özgü kitlerin kullanılmasıyla (Shanghai YLbiont Biotech Co., Shanghai, Çin) tespit edilmiş olup, deney aşamaları üreticinin nerileri doğrultusunda belirtilen protokole göre gerçekleştirildi. Analiz öncesinde serum ve salya örneklere, kitin önerdiği spesifik dilüsyon tamponu ile sırasıyla 1:10 ve 1:50 oranında dile edildi. rnekleredeki CRP ve PTX-3 düzeyleri, sekiz farklı konsantrasyona sahip spesifik standart solüsyonların kullanılmasıyla elde edilen standart grafiğine göre hesaplanarak elde edildi. Ölçümler, 96 kuyucuklu kaplar içerisinde, 450 nm dalga boyunda Thermo Multiskan Go (Massachusetts, ABD) cihazında gerçekleşti. CRP ve PTX-3 ELISA kitlerinin hassasiyet düzeyleri sırasıyla 0,05 ng/mL ve 0,012 mg/L'dir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin n Őartlarını (varyansların homojenlik kontrolü için Levene testi, normal dağılım n Őartı için Kolmogorov-Smirnov testi) sağlayıp sağlamadıklarına göre ayrılarak, n Őartları sağlayan özelliklerde tek yönlü varyans analizi tekniği; n Őartı sağlamayanlarda ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Varyans analizi sonrasında önemli olan grup ortalamaları arasındaki farklılıkların ortaya konmasında Tukey oklu karşılaştırma testi; Kruskal-Wallis testi sonrasında ise grupların rank ortalamaları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde çoklu karşılaştırma yönünden parametrik olmayan Bonferroni-Dunn testi uygulandı. Çalışmada

demografik olarak elde edilen eğitim düzeyi, aylık gelir gibi verilerle grup arasında iki yönlü tablo oluşturularak Ki-Kare bağımsızlık testi uygulandı. Parametreler arası korelasyonların incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 23® (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanıldı.

3. Bulgular

Çalışma popülasyonunun sosyodemografik, antropometrik özellikleri ve oral hijyen davranışlarına dair özellikleri ile gruplar arası karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre bu çalışma popülasyonunda sosyodemografik olarak yaşta gruplar arası farklılık olduğu (Grup 1 ve Grup 2 benzer ($p > 0,05$) ve bu iki grup diğer periodontitisli gruplardan anlamlı düşük ($p < 0,05$) yaşta olduğu; sadece VKİ değerinin Grup 4'te diğer gruplardan yüksek bulunduğu ($p < 0,05$), ancak diğer üç grubun birbirine benzer olduğu ($p > 0,05$) belirlenmiştir. Diğer sosyodemografik ve oral hijyen davranışlarına dair verilerde (cinsiyet, eğitim düzeyi, aylık gelir, diş hekimi ziyaret sıklığı, diş fırçalama sıklığı, ara yüz temizliği alışkanlığı) ise gruplar arası bir farklılık olmadığı ($p > 0,05$) belirlendi. Eğitim düzeyi arttıkça periodontal hastalık şiddetinin azaldığı, eğitim düzeyi azaldıkça periodontal hastalık şiddetinin arttığı görüldü ($p < 0,01$). Bireylerin diş fırçalama, ara yüz temizliği yapma ve diş hekimi kontrolüne gitme sıklıkları arttıkça periodontal hastalık şiddetinin azaldığı belirlendi ($p < 0,05$).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun (n=80) sosyodemografik, antropometrik ve oral hijyen davranışına dair özellikleri

Değişkenler	Kategoriler	Gruplar			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Yaş	Min.-Maks.	25-50	25-54	25-60	25-63
	Ort±SD	29,00±5,56 §,	35,05±8,52	39,80±10,61 †	41,10±9,77 †
Cinsiyet (n)	Kadın	7	10	14	9
Eğitim düzeyi (n)	İlköğretim (8 yıl)	1	3	8	8
	Orta Öğretim (8-12 yıl)	0	5	6	7
	Yüksek Öğretim (12 yıl<)	19	12	6	5
Aylık gelir (n)	0-1500 TL	2	4	2	0
	1500-3000 TL	6	7	10	11
	>3000 TL	12	9	8	9
VKİ (kg/m ²)	Min.-Maks.	18,4-27,5	18,8-28,7	18,8-32,9	19,7-34,9
	Ort±SD	22,64±2,66 	24,59±2,98	25,21± 3,51	25,59±3,93 †
Diş hekimi ziyaret sıklığı (n)	İhtiyaç dahilinde	0	1	17	20
	2-3 yılda bir	0	4	1	0
	1- 2 kez / yıl	20	15	2	0
Diş Fırçalama sıklığı (n)	Nadiren	0	1	1	1
	2-3 kez/hafta	0	4	6	10
	1-2 kez/gün	20	15	13	8
Ara yüz temizlik araçları kullanımı (n)	Hiç	3	18	18	20
	Nadiren	4	1	2	0
	2-3 kez/hafta	7	1	0	0
	1-2 kez/gün	6	0	0	0

VKI: vücut kitle indeksi, †: Grup 1' den anlamlı istatistiksel farklılık, ‡: Grup 2' den anlamlı istatistiksel farklılık, §: Grup 3' ten anlamlı istatistiksel farklılık, ||: Grup 4' ten anlamlı istatistiksel farklılık (p<0,05, Tan A, ve ark. [37]'den modifiye edilmiş ve kullanım için gerekli izin alınmıştır.)

Periodontal parametre değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre tüm gruplar arasında sağlıklıdan Evre III periodontitisli hasta grubuna doğru CD, KAK, PİYA ve PEYA değerlerinde her grup birbirinden anlamlı farklı olmak üzere artış olduğu, (p<0,05, Tablo 2), SK % değerlerinde benzer yönde artış görülmekle beraber periodontitisli gruplar arasında fark olmadığı (p>0,05), ancak sağlıklı ve gingivitisli gruplardan bu iki grubun anlamlı fazla SK% değerleri olduğu (p<0,05, Tablo 2) belirlendi. Pİ ve Gİ değerlerine bakıldığında ise gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarının (Grup 2 ve Grup 3) benzer değerler sergiledikleri (p>0,05) ancak diğer gruplardan anlamlı farklı oldukları (p<0,05) görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun diş sayısı, periodontal parametreler ve PİYA ve PEYA değerleri (Tukey, Kruskal-Wallis ve Bonferoni-Dunn testleri istatistiksel analiz sonuçları)

Parametreler		Gruplar			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Diş Sayısı	Ort.	51,45 §,	44,03 §,	28,9 3 †, ‡	37,60 †, ‡
	Sıralama				
	Min.-Maks.	24-28	23-28	20-28	24-28
	Ort±SD	27,70±0,98	27,20±1,44	25,35±2,89	26,90±1,41
Pİ	Ort.	10,50 †, §,	40,45 †,	47,38 †,	63,68 †, ‡, §
	Sıralama				
	Min.-Maks.	0,25-0,88	1,01-2,54	1,60-2,13	1,81-2,91
	Ort±SD	0,38±0,16	1,80±0,36	1,93±0,15	2,20±0,26
Gİ	Ort.	10,50 †, §,	39,63 †,	45,78 †,	66,10 †, ‡, §
	Sıralama				
	Min.-Maks.	0,13-0,73	1,30-2,25	1,66-2,04	1,86-2,70
	Ort±SD	0,33±0,13	1,77±0,25	1,90±0,11	2,15±0,20
SK (%)	Ort.	10,50 †, §,	45,98 †, §,	52,03 †, ‡	53,50 †, ‡
	Sıralama				
	Min.-Maks.	0-8	85-100	93-100	100-100
	Ort±SD	6±3	97±5	99±2	100±0
CD (mm)	Ort.	10,55 †, §,	31,20 †, §,	50,90 †, ‡,	69,35 †, ‡, §
	Sıralama				
	Min.-Maks.	1,08-1,72	1,67-2,48	2,04-3,05	2,75-6,16
	Ort±SD	1,34±0,17	2,09±0,20	2,72±0,26	3,80±0,89
KAK (mm)	Ort.	10,55 §,	30,5 5 §,	51,50 †, ‡,	69,40 †, ‡, §
	Sıralama				
	Min.-Maks.	0	0	2,43-3,75	3,11-7,85
	Ort±SD	0	0	3,09±0,41	4,61±1,35
PİYA (mm ²)	Ort.	10,50 †, §,	31,90 †, §,	49,55 †, ‡,	70,05 †, ‡, §
	Sıralama				
	Min.-Maks.	0-34,51	649,78-1191,61	962,57-1467,79	1250,77-3353,57
	Ort±SD	14,89±9,30	893,38±158,04	1187,67±132,52	2152,41±649,09
PEYA (mm ²)	Ort.	10,7 †, §,	31,65 †, §,	49,9 †, ‡,	69,75†, ‡, §
	Sıralama				
	Min.-Maks.	585,46-839,65	832,99-1297,89	986,32-1694,88	1342,35-3934,64
	Ort±SD	754,39±30,89	1057,18±117,66	1352,84±169,96	2313,39±721,11

†: Grup 1' den anlamlı istatistiksel farklılık, ‡: Grup 2' den anlamlı istatistiksel farklılık, §: Grup 3' ten anlamlı istatistiksel farklılık, ||: Grup 4' ten anlamlı istatistiksel farklılık (p<0,05). CD: cep derinliği, GI: gingival indeks, KAK: klinik ataçman kaybı, PI: plak indeksi, PIYA: periodontal inflamasyon yüzey alanı, PESA: periodontal epitelial yüzey alanı, SK: sondlamada kanama. (Tan A, ve ark. [37]' den modifiye edilmiş ve kullanım için gerekli izin alınmıştır)

Bu çalışmada incelenen serum CRP düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (p<0,05, Tablo 3). En yüksek serum CRP düzeyi Grup 4'te belirlenirken Grup 2 ve Grup 3'te birbirine benzer (p>0,05) ancak Grup 1'den yüksek ve Grup 4'ten düşük düzey istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 1 ise tüm gruplardan anlamlı düzeyde düşük serum CRP düzeyi sergiledi (p<0,05).

Tablo 3. Çalışma popülasyonunun serum ve salya CRP ve PTX-3 düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırmaları (Tukey, Kruskal-Wallis ve Bonferoni-Dunn testleri istatistiksel analiz sonuçları)

Parametreler	Gruplar			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Serum CRP (pg/L)	†, §,	†,	†,	†, ‡, §
Min.-Maks.	282,55-402,08	235,17-326,13	251,98-297,06	297,62-467,26
Ort±SD	229,19±13,14	264,7±24,16	276,27±12,15	366,36±63,79
Salya CRP (pg/L)	†, §,	†,	†,	†, ‡, §
Min.-Maks.	162,15-208,98	210,43-231,49	217,4-228,17	230,83-281,87
Ort±SD	192,04±13,62	218,98±6,11	222,58±3,4	249,76±16,86
Serum PTX-3 (pg/L)	†, §,	†, §,	†, ‡,	†, ‡, §
Min.-Maks.	203-243,62	241,9-275,42	223,29-280,13	280,67-405,35
Ort±SD	214,43±16,19	261,94±10,27	244,43±13,57	337,69±41,21
Salya PTX-3 (pg/L)	†, §,	†,	†,	†, ‡, §
Min.-Maks.	32,8-70,32	55,7-86,16	58,77-83,27	93,93-153,32
Ort±SD	45,17±10,33	69,84±10,59	73,4±8,14	118,6±20,57

†: Grup 1' den anlamlı istatistiksel farklılık, ‡: Grup 2' den anlamlı istatistiksel farklılık, §: Grup 3' ten anlamlı istatistiksel farklılık, ||: Grup 4' ten anlamlı istatistiksel farklılık (p<0,05). CRP: C-reaktif Protein, PTX: pentraksin.

Serum PTX-3 düzeyleri tüm gruplarda birbirinden anlamlı farklılıklar sergiledi (p<0,05). Sağlıklı gruptan şiddetli periodontitisli gruplara doğru artan bu düzeyde sıralama Grup1<Grup3<Grup2<Grup4 şeklinde oluştu (Tablo 3). Ancak bu sıralamada gingivitisli grup (Grup 2) hafif periodontitisli gruptan (Grup 3) daha yüksek bir serum PTX-3 düzeyi sergiledi (p<0,05).

Aynı parametreler salyada incelendiğinde periodontal açıdan sağlıklı grubun istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı düşük, Evre I ve Evre III periodontitisli grubun diğer gruplardan anlamlı yüksek düzeyde belirlendiği (p<0,05, Tablo 3), ancak gingivitisli ve Evre I periodontitisli grubun birbirine benzer CRP ve PTX-3 düzeyleri olduğu belirlendi (p>0,05, Tablo 3).

Periodontal parametreler ve serum ve salya parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde hem CRP hem de PTX-3'ün tüm periodontal parametreler ile güçlü korelasyonlar sergilediği (p<0,001) belirlendi.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada periodontal açıdan sağlıklı ve farklı periodontal hastalıkları olan bireylerin serum ve salya CRP ve PTX-3 düzeyleri değerlendirilerek, bu düzeylerin periodontal hastalık şiddeti arttıkça artış göstereceği hipotezi test edildi ve doğrulandı. Çalışma bulguları periodontal hastalıkla ilişkili inflamasyon ve ülsere cep yüzey alanı ve bununla ilişkili sistemik projeksiyonunu yansıtmak açısından CRP ve PTX-3 gibi akut faz proteinlerinin serum düzeyinde artış göstereceği hipotezini de anlamlı korelasyonlar ile destekledi.

Akut faz proteinleri enflamasyonun hassas belirteçleri olup, sağlıklı ve koroner hastalıklı bireylerde artan riskle ve periodontitis gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir [26]. Buradan hareketle çalışmamızda akut faz yanıtıyla ilgili olarak doğal bağışıklık sisteminin primer aktivasyonu için önemli bir belirteç olarak görülen CRP [27] ve ekstrahepatik sentezinden dolayı CRP'nin tersine hastalık aktivitesinin gerçek göstergesi olduğu ve CRP'ye göre daha spesifik olduğu belirtilen [11,12] PTX-3 değerlendirildi.

Literatürde periodontitis varlığında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında CRP ve PTX-3'ün serum, salya ve DOS düzeylerinin artış sergilediğini rapor eden birçok çalışma vardır [10,13,28-31]. Çalışmamız bulguları literatür ile bu açıdan uyumludur. Çalışmamızda periodontal sağlıktan gingivitise, gingivitisten Evre III periodontitise doğru ilerleyen hastalık sürecinde hem salya hem de serumda CRP ve PTX-3 düzeylerinin artış gösterdiği, salya ve serum CRP ve salya PTX-3'ün gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarında benzer olduğu, bu benzerliğin salya PTX-3 düzeylerinde de gözlemlendiği belirlenmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli parametreler olan CRP ve PTX-3 düzeylerinin salya ve/veya serumda gingivitisli grup ve Evre I periodontitisli grup arasında benzer olması dikkat çekicidir. Bu durum gingivitisin de en az hafif şiddetli periodontitis kadar yüksek bir akut faz yanıtına neden olduğunu PTX-3 üzerinden göstermektedir. Hatta serum PTX-3 düzeyi Evre I periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde ilginç bir diğer bulgu ise gingivitisli grubun PIYA ve PEYA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilemekle beraber, gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarında minimum-maksimum değerlerinde görülen örtüşmelerdir. Çalışmamızda her ne kadar hasta grubu kardiyak bir muayene geçirmiş ve yönlendirilmemiş, kardiyak durumla ilişkili testler (FMD, anjiyografi vb) yapılmamış olsa da CRP ve PTX-3'ün kardiyolojik hastalıklardaki bilinen rolü [32,33] nedeniyle çalışmamız bulguları önem taşımaktadır.

Bilindiği gibi sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, cinsiyet ve yaş gibi tanımlanmış klasik risk faktörlerinin yanı sıra enflamasyonun ateroskleroz patogenezindeki kanıtlanmış rolü nedeniyle enflamasyon belirteçlerinden CRP'nin serum düzeyleri üzerinden farklı risk kategorileri (1 mg/l den az CRP: düşük risk, 1-3 mg/l: orta risk, 3 mg/l: yüksek risk) tanımlanmış, diğer yönden sağlıklı olan bireylerde CRP düzeylerinin ileri dönemde gelişebilecek kardiyovasküler olaylar için öngörü sağlayabileceği belirtilmiştir [31,32]. Buna göre çalışma popülasyonumuzda gingivitis ve Evre I periodontitisli grupların CRP düzeyleri benzer, sağlıklı gruptan yüksek ancak Evre III periodontitisli gruptan düşük bulunmuştur. Ortalamalar incelendiğinde ise bu risk kategorilerine tüm grupların düşük risk grubunda olduğu görülmektedir. Ancak toplumumuzda kardiyak risk faktörlerinin ve periodontal hastalık prevalansının sıklığı göz önüne alındığında, periodontal hastalık varlığına ek olarak bu risk faktörlerinin katkısıyla yükselebilecek CRP düzeyleri düşünüldüğünde ve farklı periodontal hastalık durumlarında düzensel farklılıklar ele alındığında bulgularımız önem kazanmaktadır.

Daha önce kliniğimizde yürütülmüş olan bir başka çalışmada [34] semptomları nedeniyle anjiyografi uygulanan ve bu şekilde koroner arter hastalığı (KAH) olduğu belirlenen hasta grubunda periodontitisli olan ve olmayan KAH (+) ve KAH (-) hastalarda akut faz proteinleri (PTX-3, CRP ve SAA) değerlendirilmiş, KAH (-) grubun tamamında (periodontitis olan ve olmayan) PTX-3 ve SAA ile PIYA arasında güçlü korelasyonlar bulunmuştur. Bu bulgu da periodontitisin sistemik projeksiyonunu PIYA üzerinden göstermesi (anjiyografi ile kardiyolojik durumu belirlenmiş bireylerde yapılmış olduğu da düşünüldüğünde) açısından çalışmamız bulgularını desteklemektedir.

Genel olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızın bazı metodolojik limitasyonları vardır. Bunlardan birincisi, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle çalışmamız bulguları temel alınarak incelenen parametrelerle ilişkili olarak periodontal hastalığın nasıl ilerlediği ve sistemik enflamatuvar yüke nasıl katkıda bulunduğu dair bir neden-sonuç ilişkisi kurulamaz. İkincisi, sistemik sağlık durumunun hastaların kendi ifadeleriyle bildirilmiş olmasıdır. Literatürdeki konu ile ilgili araştırmaların büyük bir çoğunluğunda da hastaların sistemik sağlık durumuyla ilgili değerlendirmeler araştırmalara katılan bireylerin kendi ifadeleri temel alınarak yapılmıştır.

Periodontal sağlıklı ve Evre III periodontitisli gruplar arasında VKİ değerlerinde belirlenen anlamlı farklılık, çalışmanın limitasyonu olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada bel/kalça oranı değil VKİ indeksi değerlendirildiğinden, VKİ değerinin 29 kg/m² den fazla olduğu bireylerde abdominal obezite olup olmadığı bilinemez. Yine de, obezite ve periodontitis arasında gösterilmiş olan ilişki nedeniyle, çalışmamızın bulguları ile ilgili yorum yaparken dikkatli olunmasında fayda vardır. Ancak bu ilişkiyi gösteren çalışmalarda periodontitis vakalarının farklı tanımlamaları olması nedeniyle obezite ve periodontitis arasındaki ilişkinin sorgulanmasını gerektiren karşıt görüş de hatırlanmalıdır [35]. Ayrıca bazı gruplarda görülen obezite varlığının sistemik enflamasyonda popülasyonumuz için rol oynamadığı CRP düzeyleri incelendiğinde (düşük risk) görülebilir.

Ancak limitasyonları kadar çalışmamızın güçlü tarafları da belirtilmelidir. Çalışmamızda incelenen medya olarak salya, invaziv olmayan karakteri ve total salyanın makrofaj, nötrofil, dendritik hücre ve metabolitleri içermesi nedeniyle DOS' ta yapılan incelemelere göre ağız içi durumu lokal bölge ile ilişkili

duruma göre daha net yansıttığından [36] salyada yapılan incelemelerin ağız içi durumun sistemik projeksiyonu ile ilgili de daha net fikir verebileceği düşünülebilir.

Benzer şekilde popülasyonumuzdaki PİYA değerleri sistemik ve lokal parametrelerle korelasyonu açısından değerlendirildiğinde, sistemik hastalık ve periodontal hastalık ilişkisi bağlamında fikir vermesi açısından önemlidir. Nesse ve ark. [22] tarafından geliştirilen bu ölçüm sistemi periodontal cepteki klinik periodontal enflamasyonu temel alan epitelyal ve inflame yüzey alanını ölçen kantitatif bir değerlendirme sunmaktadır. Dahil edilme kriterleri belirlenirken sigara, sistemik hastalık, sistemik hastalıkla ilişkili ilaç kullanımı gibi karıştırıcı (confounding) faktörler elimine edilmiştir. Bunun yanı sıra diş sayısı ve generalize tutulum açısından gruplar arasında standardizasyon sağlanmıştır. Böylece bulgularla ilgili yorumlar daha net şekilde yapılabilmiştir.

Yukarıda bahsedilen limitasyonları dahilinde ve güçlü yönleriyle çalışmamız konu ile ilgili yapılabilecek araştırmalar açısından öncül bulgular içermektedir. Çalışmamızda periodontal sağlıktan gingivitis, gingivitisten Evre III periodontitise doğru ilerleyen hastalık sürecinde hem salya hem de serumda CRP ve PTX-3 düzeylerinin artış gösterdiği, salya ve serum CRP'nin gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarında benzer olduğu, bu benzerliğin salya PTX-3 düzeylerinde de gözlemlendiği belirlenmiştir. Daha ileri dönemde yapılacak kısa ve uzun dönemli çalışmalarda periodontal parametreler ile lokal ve sistemik enflamatuvar belirteçlerin kardiyometabolik testlerle de desteklenmesiyle gingivitisin de kardiyolojik hastalıklar ile ilişkisi akut faz proteinlerinin düzeyi açısından daha net aydınlatılabilir.

Teşekkür

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 5108-DU1-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 16.08.2017 tarihli 121 nolu kararıyla 1975 yılında oluşturulan ve 2013 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmek üzere onaylanmıştır.

Kaynakça

- [1] Hegde, R., Awan, K.H. 2019. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease A Month*, 65(6),185-92.
- [2] Otomo-Corgel, J., Pucher, J.J., Rethman, M.P., Reynolds, M.A. 2012. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), 20-8.
- [3] Schenkein, H.A., Loos, B.G. 2013. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4 Suppl) S51–S69.
- [4] Sanz, M., Marco Del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J.R., D'Aiuto, F., Boucharad, P., et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. 2020. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), 268-88.
- [5] Nehring, S.M., Goyal, A., Bansal, P., Patel, B.C. 2021. C Reactive Protein. *StatPearls*. 2021; PMID: 28722873
- [6] PolePalle, T.S., Moogala, S., Pu, S.B., PeSala, S., Palagi, F.B. 2015. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *Journal of Clinical Diagnostic Research*, 9(11), ZE01-ZE05.
- [7] Ebersole, J.L., Cappelli, D. 2000. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*, 23(1):19–49.
- [8] Demmer, R.T., Trinquart, L., Zuk, A., Fu, B.C., Blomkvist, J., Michalowicz, B.S., et al. 2013. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 148(10), e77441.

- [9] Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A. 2005. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology*, 23, 337-66.
- [10] Fujita, Y., Ito, H., Sekino, S., Numabe, Y. 2012. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*, 100(2), 215–21.
- [11] Fazzini, F., Peri, G., Doni, A., Dell’Antonio, G., Dal Cin, E., Bozzolo, E, et al. 2001. PTX-3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis and Rheumatism*, 44(12), 2841-50.
- [12] Pradeep, A., Kathariya, R., Raghavendra, N., Sharma, A. 2011. Levels of pentraxin- 3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 82(5), 734-41.
- [13] Gümüş, P., Nizam, N., Nalbantsoy, A., Özçaka, Ö., Buduneli, N. 2014. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin- 1 β in generalized aggressive or chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 85(3), e40-e6.
- [14] Çalapkorur, M.U., Alkan, B.A., Tasdemir, Z., Akcali, Y., Saatçi, E. 2017. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase pro-teïn in gingival crevicular fluid and serum. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 532-9.
- [15] Folwaczny, M., Karnesi, E., Berger, T., Paschos, E. 2017. Clinical association between chronic periodontitis and the leukocyte extravasation inhibitors developmental endothelial locus-1 and pentraxin-3. *European Journal of Oral Science*, 125(4), 258–64.
- [16] Papapanou, P.N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D.H., et al. 2018. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Periodontology*, 89 (Suppl 1), S173-82.
- [17] Chapple, I.L.C., Mealey, B., Van Dyke, T.E., Bartold, P.M., Dommisch, H., Eickholz, P., et al. 2018. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89 (Suppl 1), S74-S84.
- [18] Armitage, G.C. 2004. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 34(1), 9-21.
- [19] Löe, H. 1967. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *Journal of Periodontology*, 38(6 Suppl), 610-6.
- [20] Löe, H., Silness, J. 1963. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-51.
- [21] Lobene, R.R., Weatherford, T., Ross, N.M., Lamm, R.A., Menaker, L. 1986. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clinical Preventive Dentistry*, 8(1), 3-6.
- [22] Nesse, W., Abbas, F., van der Ploeg, I., Spijkervet, F.K., Dijkstra, P.U., Vissink, A. 2008. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), 668-73.
- [23] Hujoel, P., White, B., Garcia, R., Listgarten, M. 2001. The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of Periodontal Research*, 36(1), 48-55.
- [24] Leira, Y., Martín-Lancharro, P., Blanco, J. 2018. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2018,76(3), 195-8.
- [25] Navazesh, M., Kumar, S.K.S. 2008. Measuring salivary flow challenges and opportunities. *Journal of American Dental Association*, 139 (Suppl), 35S-40S.
- [26] Keles, G.C., Cetinkaya, B.O., Simsek, S.B., Koprulu, D., Kahraman, H. 2007. The role of periodontal disease on acute phase proteins in patients with coronary heart disease and diabetes. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 37(1), 39-44.
- [27] Loos, B.G. 2005. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(11 Suppl), 2106-15.
- [28] Fitzsimmons, T.R., Sanders, A.E., Bartold, P.M., Slade, G.D. 2010. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(1), 30-6.

- [29] Megson, E., Fitzsimmons, T., Dharmapatni, K., Bartold, P.M. 2010. C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(9), 797–804.
- [30] Lakshmanan, R., Jayakumar, N., Sankari, M., Padmalatha, O., Varghese, S. 2014. Estimation of Pentraxin-3 levels in the gingival tissues of chronic and aggressive periodontitis participants: an in vivo study. *Journal of Periodontology*, 85(2), 290-7.
- [31] Varghese, M., Varghese, S., Jayakumar, D.M. 2015. Evaluation of pentraxins 3 in chronic periodontitis patients before and after the treatment. *International Journal of Medical and Exercise Science*, 1(1), 9-15.
- [32] Koenig, W. 2013. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology*, 168(6), 5126-34.
- [33] Nerkiz, P., Doganer, Y.C., Aydogan, U., Akbulut, H., Parlak, A., Aydogdu, A., et al. 2015. Serum pentraxin-3 level in patients who underwent coronary angiography and relationship with coronary atherosclerosis. *Medical Principles and Practice*, 24(4), 369-75.
- [34] Temelli, B., Yetkin Ay, Z., Savaş, H.B., Aksoy, F., Kumbul Doğuç, D., Uskun, E., et al. 2018. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. *Journal of Applied Oral Science*, 26, e20170322.
- [35] Arboleda, S., Vargas, M., Losada, S, Pinto, A. 2019. Review of obesity and periodontitis: an epidemiological view. *British Dental Journal*, 227(3), 235-9.
- [36] Buduneli, N., Özçaka, Ö., Nalbantsoy, A. 2011. Salivary and plasma levels of toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 82(6), 878-84.
- [37] Tan, A., Gürbüz, N., Özbacı, F.İ., Koşkan, Ö., Yetkin Ay, Z. 2020. Increase in serum and salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with increased periodontal inflammation. *Journal of Applied Oral Science*, 28, e20200276.

Periodontal Health Status of Adolescents with Hashimoto Thyroiditis

Hashimoto Tiroiditi Olan Adölesanlarda Periodontal Sağlık Durumu

Zuhal YETKİN AY^{1*}, Ayşegül TEKNECİ², Aykut TAN¹, Ayşe Rabia IŞIK¹, Özgür PİRGON²

¹ Süleyman Demirel University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Isparta, Turkey.

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

ABSTRACT

Objective: Possible mechanisms regarding the relationship between Hashimoto' thyroiditis (HT) and periodontal disease were suggested to be the autoimmune mechanisms. The aim is to report the oral and periodontal health status of a sample of adolescents with HT; and to investigate the correlations between the clinical periodontal and metabolic parameters of the adolescents with/without HT.

Material- Method: Sixty adolescent girls aged between 12-18 years (mean±SD: 15.03±2.05 years) have participated. The study population was comprised of HT (n = 30) and control (C, n = 30) groups. In addition to the endocrinologic evaluations (metabolic parameters) and intra- and extra-oral examinations, periodontal examination including the recording of percentage of bleeding on probing (BOP %), gingival index (GI), plaque index (PI), and pocket depth (PD) was made.

Results: Except the significantly higher anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) values in HT group than the C group ($P = 0.001$), none of the metabolic parameters have shown significant differences ($P > 0.05$). All of the subjects had gingivitis. The periodontal parameters were found not significantly different ($P > 0.05$). Salivary flow rate (SFR) has negative significant correlation with Anti-TPO ($r = -0.367$, $P = 0.046$), and cortisol has negative significant correlation with pocket depth (PD) ($r = -0.378$, $P = 0.040$).

Conclusions: Significant correlations between gingival index (GI) and fT4, and PD and fT4 have led us to consider that the periodontal inflammation might relate to HT. The adolescence period should also kept in mind; which results in exaggerated host response to the dental plaque, and projected with the presence of gingivitis in the whole study population.

Keywords: Hashimoto thyroiditis, gingivitis, salivary flow rate, children, autoimmune thyroiditis

Alınış / Received: 26.11.2021 Kabul / Accepted: 30.01.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ÖZET

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiye ilişkin olası mekanizmaların otoimmün mekanizmalar olduğu öne sürülmüştür. Amaç, HT'li bir adölesan örnekleminin ağız ve diş sağlığı durumunu bildirmek; ve HT'li olan ve olmayan adölesanların klinik periodontal ve metabolik parametreleri arasındaki korelasyonları incelemektir.

Materyal-metot: Çalışma popülasyonunu 12-18 yaş arası (ortalama±SS: 15.03±2.05 yıl) HT (n = 30) ve kontrol (C, n = 30) gruplarından oluşan toplam 60 kız adölesan oluşturdu. Metabolik parametrelerin incelendiği endokrinolojik incelemelerin yanı sıra hastaların ağız dışı ve periodontal muayeneyi içeren (sondamada kanama yüzdesi (SK%), gingival indeks (GI), plak indeksi (Pİ) ve cep derinliği (CD)) ağız içi muayeneleri de yapılarak kaydedildi.

Bulgular: HT grubunda C grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) değerleri (P = 0.001) dışında, metabolik parametrelerin hiçbiri anlamlı farklılık göstermedi (P > 0,05). Deneklerin tamamında gingivitis vardı. Periodontal parametreler istatistiksel açıdan anlamlı farklı bulunmadı (P > 0,05). Tükürük akış hızı (SFR) Anti-TPO ile negatif anlamlı (r = -0.367, P = 0,046) ve kortizol düzeyi cep derinliği (CD) ile negatif anlamlı korelasyona sahipti (r = -0.378, P = 0,040).

Sonuç: Gingival indeks (GI) ve fT4 ile PD ve fT4 arasındaki önemli korelasyonlar, periodontal inflamasyonun HT ile ilişkili olabileceğini düşünmemize yol açmıştır. Çalışma popülasyonunun tamamında görülen gingivitis varlığının ergenlik döneminde dental plağa karşı oluşan aşırı konak yanıtı ile ilgili olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, diş eti iltihabı, tükürük akış hızı, çocuk, otoimmün tiroidit



1. Introduction

The existence of relationships between periodontal disease and systemic diseases and the studies on the possible mechanisms have attracted interest in recent years. Diabetes mellitus, cardiovascular disease, low birth weight, obesity and respiratory system diseases regarding their association with periodontal diseases have been intensively studied [1]. Possible mechanisms between periodontal diseases and systemic diseases can be summarized as transition of periodontopathogens through the bacteremia to the outside of the mouth; and systemic inflammatory burden related to periodontal disease which may cause increased systemic inflammatory markers (CRP, IL-6, etc.) to exacerbate the existing systemic disease [1-7].

Hashimoto's thyroiditis [HT] causes most of the thyroid disease in children and adolescents [8]. The immune cells and autoantibodies in the thyroid tissue results in thyroid failure and destruction besides the apoptosis of the epithelial cells, and formation of goiter [9]. Possible mechanisms regarding the relationship between HT and periodontal disease were suggested to be the autoimmune mechanisms (antinuclear antibodies (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), apoptosis, superantigens) [10].

Genetic and environmental factors have predisposed the effect of microbial activated or T cell independent superantigens, which favors the auto reactivity of T and B cells, production of multiple auto antibodies and ANA; the production of ANA results in thyrocyte apoptosis and delayed neutrophil apoptosis, causing the release of cytokines and reactive oxygen species and proteolytic enzymes [11]. These mechanism could be the explanation of the relationship between HT and periodontitis. The induction of autoantibodies, ANA, might be the result of the triggering effect of myeloperoxidase produced by neutrophils, periodontopathogens could trigger ANCA by TNF- α ; the periodontopathogens

gain the ability to act as a super-antigen activate the B lymphocytes in a T cell-independent manner resulting in ANCA production [12].

The disturbed apoptosis and disturbed removal of apoptotic cells due to the microbial super-antigens result in the increase of cellular fragments and induced the production of ANA and ANCA [13]. It has been suggested that HT cause a difference in the microcirculation structure of the interdental papilla, which decreases numerically, and more tortuous vascular loops were observed [11]. The precipitation of autoantibodies and immunocomplexes as a result of the damage to the endothelium were also suggested as a mechanism of the relationship between HT and periodontal disease [14]. This situation might result in the compromise of the defense with the increased pro-inflammatory cytokines which have role in periodontitis pathogenesis, such as prostaglandin E (PGE), interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α [10]. The endothelial dysfunction result in impaired nitric oxide availability, increased oxidative stress and increased serum prostanoids and cytokines and matrixmetalloproteinases. Another mechanistic role of stress was also suggested; due to the altered microcirculation inflammatory trafficking of defence cells are complicated [10].

Some oral findings related to HT are altered salivary glands and taste perception (decreased secretion, dysgeusia), development of roots (delaye), temporomandibular joint disorders (osteoarthritis), and in addition macroglossia, poor periodontal health and wound healing [15-17].

The oral and periodontal health status of adolescents with HT were not reported previously in our country as far as we know according to our literature search. Thus, the first aim of this study is to report the oral and periodontal health status of a sample of adolescents with Hashimoto' thyroiditis living in the south-western part of our country called the Mediterranean Region.

The null hypothesis of this study was that there is not any difference between the adolescents with and without HT in terms of clinical periodontal parameters. The alternative hypothesis is that the clinical periodontal parameters would present a statistically significant difference between the girls with HT and girls without HT (C). So, the second aim is to test this alternative-hypothesis and to determine the correlation between the clinical periodontal parameters and the metabolic parameters and salivary flow rate (SFR) in adolescent girls with or without HT.

2. Material and Method

The Clinical Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the Suleyman Demirel University (SDU) has approved the present study (05/04/2017, decision number. 67), and this study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Study Population

Sixty adolescent girls aged between 12 to 18 years (mean age: 15.03 ± 2.05 years) have participated. The study population was comprised of HT and control (C) groups; the present study based on voluntariness; all of the patients' parent/guardian signed the informed consent forms.

Endocrinologic Evaluations

Thirty consecutive non-obese adolescent girls with HT (aged 12 to 18 years, mean age: 15.01 ± 2.03 years, mean body mass index (BMI): 23.40 ± 4.90), were participated to the study, evaluated by A.Tekneci and Ö.P. at SDU Faculty of Medicine's Department of Pediatric Endocrinology between January 2017 and January 2018. High Anti-TPO levels confirmed HT diagnosis with presence of heterogeneity in ultrasound. Thyroid ultrasound was performed with Toshiba Xario 200 device with a 3-5 MHz probe. When the signal obtained from thyroid was equal or below the neck muscles, the thyroid was determined as hypoechogenic.

The healthy girls with normal lifestyles and taking no medication apply to the hospital for minor illness such as common cold or conjunctivitis has have constituted the control group (C, 30 non-obese adolescent girls, mean age: 14.51 ± 2.32 years, mean BMI: 21.18 ± 4.17). At baseline, all girls in this population were identified as Tanner stage 5 by one observer (A.Tekneci) before any laboratory results were obtained [18]. The menstrual history of the participants were questioned. The girls screened to be below the 85th percentile of their BMI and within normal limits for BMI-standardized BMI (SDS) were

included. Weight and height were measured to calculate BMI. Non-obese healthy and non-obese with HT participants were defined as BMI of < 85th percentile according to BMI reference curves for Turkish girls [19]. Regular menstrual cycle, age between 12 and 18 years, and no use of medications or oral contraceptives were determined as inclusion criteria. The exclusion criteria were determined as follows: primary gonadal or adrenal diseases, congenital adrenal hyperplasia, bone dysplasia, chronic disease, endocrinological abnormalities (etc. insulin resistance), organic brain disease.

Blood Sampling Procedure

Fasting blood samples (at 8:30 AM) were obtained from 08:00 to 10:00 h to measure anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), free Thyroxin 4 (fT4), cortisol, alanine aminotransferase (ALT), and calcium (Ca). The blood samples were collected by venipuncture, centrifuged (3000 × g for 10 minutes) and portioned before being stored at -80°C.

Biochemical Analysis

Anti-TPO, fT4 and TSH levels were evaluated using Beckman Coulter Dxl 800 (Brea, CA, USA) with chem-illuminescence immune analysis (CLIA) method. Serum ALT and calcium levels were analyzed with spectrophotometric method using Beckman Coulter AU 5800 biochemical autoanalyser (Brea, CA, USA). Serum ACTH and cortisol levels were determined with electro CLIA method using Roche Cobas e411 hormone autoanalyser (Mannheim, Germany).

Oral Examination

In addition to the routine intra- and extra-oral examinations (including the tongue, cheeks, palate, tonsils, floor of the mouth, maxillary sinus, lymph nodes related to the oral tissues etc.), the number of the present deciduous and permanent teeth (NT), and the sum of decayed, missing and filled teeth (DMFT) in the permanent teeth was assessed by a single examiner (ARI) [19]. The Molar Incisor Hypomineralization (MIH) was also diagnosed according to the criteria defined by Weerheijm et al (2001) [20].

Periodontal Examination

The periodontal examination was conducted by a single calibrated examiner (A.Tan, intra-examiner weighted kappa > 0.85). In this examination, percentage of bleeding on probing (% BOP) [21]; plaque index (PI) [22]; gingival index (GI) [23]; and periodontal pocket depth (PD) and clinical attachment level (CAL) were measured and recorded. BOP, CAL, and PD were recorded for the six sites (mesio-buccal, mid-buccal, disto-buccal, mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual) of the present teeth with a Williams periodontal probe (Hu-Friedy, Chicago, IL).

The periodontal diagnosis of the patients was made in accordance with the 2017 International Workshop for the Classification of Periodontal and Peri-implant Disease and Conditions [24]. All of the patients in the HT and C groups were diagnosed as generalized gingivitis case in intact periodontium [24].

Saliva Samples

Unstimulated whole saliva was collected from all patients according to the method established by Navazesh and Kumar (2008) [25]. Instructions were given to the patients/parents/guardians regarding the eating and drinking routines and daily oral hygiene habits (they were asked not to eat and drink before sampling procedure, and not to perform before salivary sampling). The SFR was calculated according to the method established by Navazesh and Kumar (2008) in ml/minute [25]. After collection, samples were placed on ice and aliquoted before being stored at -80°C.

Statistical Analysis

The descriptive statistics consisted of mean and standard deviations (SD). After the analysis, the normal distribution of data has led to the use of the parametric paired t test to compare the variables between the groups. The Pearson correlation coefficient (r) and Spearman's rank correlation coefficient (rho)

were used to analyze the correlations. A probability value of $p < 0.05$ was considered significant. Commercial statistical software (SPSS 20, IBM Armonk, NY, USA) was used for all statistical analyses. The post hoc power analysis was also applied. The power of the study was 95% for Anti-TPO ($\alpha=0.05$, $\beta=0.05$).

3. Results

The groups were not found significantly different regarding age and BMI ($p>0.05$, Table 1). Except the statistically significantly higher Anti-TPO and TSH values in HT group than the C group ($p<0.05$, Table 1), none of the metabolic parameters have shown significant differences between the two groups ($p>0.05$, Table 1).

Table 1: The metabolic characteristics of the study population

Parameters/Groups	HT (Mean±SD)	Controls (Mean±SD)	p value
Age	15.01±2.03	14.51±2.32	0.358
BMI (kg/m ²)	23.40±4.90	21.18±4.17	0.064
Anti-TPO (IU/ mL)	535.74±348.95	1.67±1.21	0.001*
fT4 (ng/dL)	0.93±0.39	0.83±0.11	0.210
TSH (uIU/ mL)	4.01±5.04	1.63±0.75	0.016*
Cortisol (µg/dL)	9.14±4.52	8.46±4.44	0.558
ACTH (pg/mL)	16.06±7.47	16.52±9.80	0.839
ALT (U/L)	17.53±12.37	13.53±3.77	0.098
Ca (mg/dL)	10.02±0.44	9.90±0.44	0.319

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, ALT: alanine aminotransferase, Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase, Ca: calcium, BMI: body mass index, Ft4: free Thyroxin 4, TSH: thyroid stimulating hormone, *statistically significant difference, $P < 0.05$

The dental and periodontal parameters' values were shown in Figure 1A and Figure 1B. None of the patients had shown attachment loss (CAL=0), because their periodontal diagnosis was gingivitis case with intact periodontium. The periodontal parameters were found not significantly different between the groups (GI, $p=0.96$; PI, $p=0.94$; PPD, $p = 0.45$; Figure 1A). None of the subjects had periodontitis, all of the subjects in both of the groups had gingivitis. The mean (\pm SD) BOP percentages were 78 (\pm 22) in the HT group and 67(\pm 30) in the C group; were not found significantly different between the groups ($p=0.10$). The DMFT, MIH and SFR have also not presented significant differences between the groups ($p=0.89$, $p=0.22$, $p=0.79$, respectively; Figure 1B).

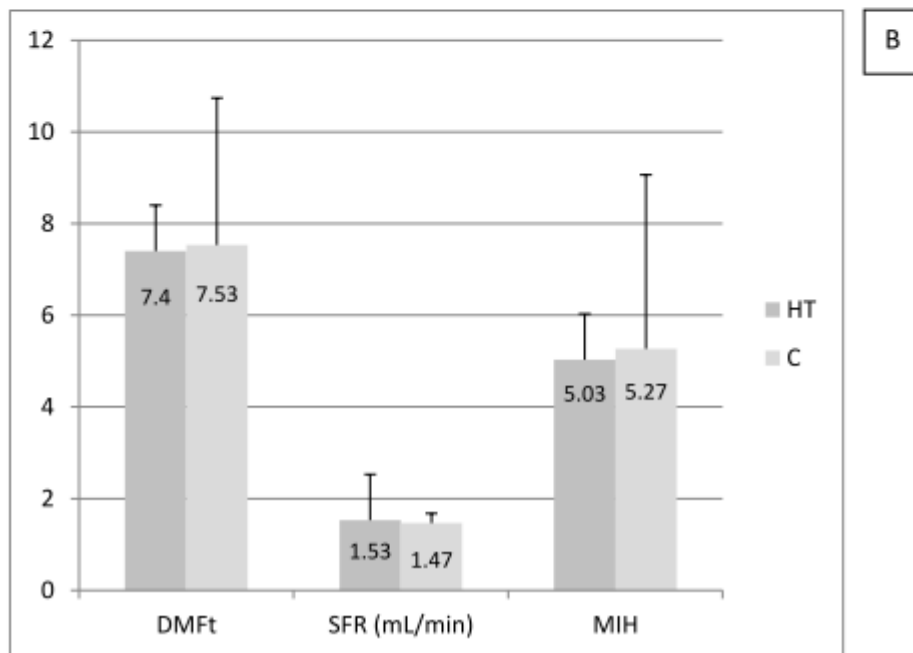
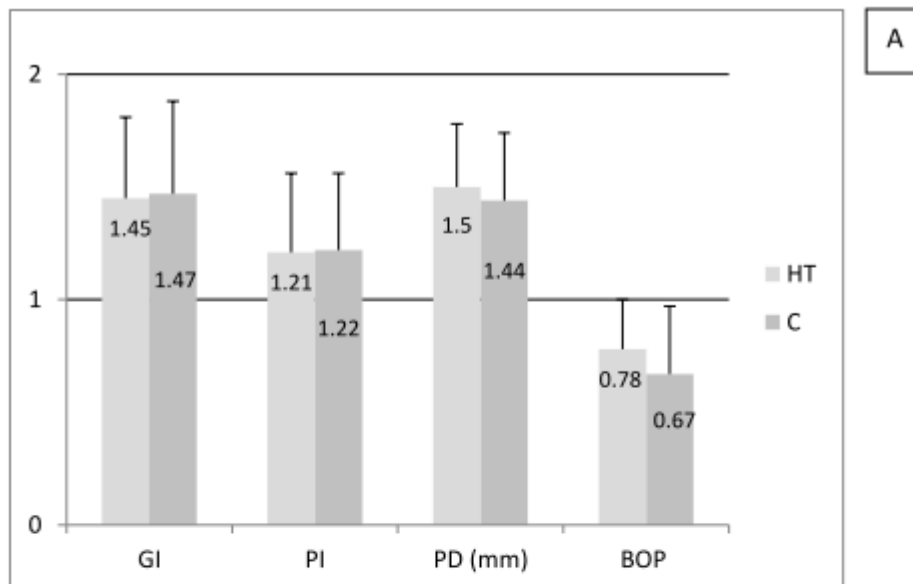


Figure 1: The periodontal parameters' values (mean±SD). Figure 1A. GI: gingival index, PD: probing depth, PI: plaque index. Figure 1B. DMFT: decayed/missed/filled teeth, MIH: molar incisor hypomineralization, SFR: salivary flow rate.

The significant correlations between investigated parameters were shown in Table 2. GI and PD have shown significant positive correlations with ft4 (Table 2). The periodontal parameters have not shown any significant correlations with DMFT, MIH and SFR ($p > 0.05$). However, SFR has shown significant negative correlation with Anti-TPO ($r = -0.367$, $p = 0.046$), and cortisol has shown significant negative correlation with PD ($r = -0.378$, $p = 0.040$, Table 2). The periodontal parameters have shown significant correlations between each other ($p < 0.05$, Table 2).

Table 2: The statistically significant correlations between the metabolic, periodontal, salivary parameters

Parameters	r	p
SFR-Anti-TPO	-0.367	0.046*
BOP- TSH	-0.421	0.020*
GI- fT4	0.408	0.025*
PD-fT4	0.386	0.035*
PD- Cortisol	-0.378	0.040*
PD-GI	0.508	0.004**
PD-PI	0.420	0.021*
PD-BOP	0.437	0.016*
GI-PI	0.746	< 0.001**
GI-BOP	0.737	< 0.001**
PI-BOP	0.409	0.025*

Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase, BOP: bleeding on probing, GI: gingival index, PI, plaque index, PD: probing depth, fT4: free thyroxin, SFR: salivary flow rate. *P < 0.05, **: P < 0.01

4. Discussion and Conclusion

The oral and periodontal health status of a sample of children/adults with Hashimoto' thyroiditis living in the south-western part of our country called the Mediterranean Region was investigated in the present study. Another aim of the study is to determine the correlation between the clinical periodontal parameters and the metabolic parameters and salivary flow rate (SFR) in adolescent girls with or without HT.

Adolescents constitute an age group that requires special attention for dentists with increased risk of caries, traumatic injuries and periodontal diseases, poor eating habits, increased aesthetic expectations and awareness, dental phobia, social and psychological needs [26,27]. The addition of a chronic disease to this situation should suggest that preventive measures should developed as well as complicated treatment approaches for dentists. In both preventive and therapeutic approaches, the etiology and size of the problem should be determined and a strategy based on it should develop. Although there are publications on the periodontal findings of individuals with HT in the literature, these are case reports [28] and review [29] and there is no clinical study as far as we know in the literature regarding adolescents. For this purpose, the present study was conducted and no statistically significant difference was observed between the HT and C groups in terms of periodontal parameters. The adolescent population in the present study has diagnosed as generalized gingivitis with intact periodontium, higher BOP was observed in both of the groups, and none of them had periodontitis.

However, when the whole study group (n = 60) was examined in terms of correlations between metabolic and periodontal clinical parameters, the negative correlation of Anti-TPO with SFR was significant. Although SFR did not differ significantly between groups, SFR has presented significant negative correlation with Anti-TPO. Interestingly, our clinical observation was that SFR was less in adolescents with HT, this significant correlation has confirmed with our clinical observation. This situation regarding xerostomia in HT was also reported in the literature [30].

When correlations are examined, the positive correlations found between fT4 (used in the diagnosis of HT) and GI (which contains bleeding component, and is the indicator of gingival inflammation), and PD were also observed. Although the differences regarding periodontal parameters were not found statistically significant between the groups, the significant correlations between GI and fT4, and between PD and fT4 have led us to consider that the periodontal inflammation might be related to HT. However, to clarify this situation further studies evaluating the levels of inflammatory markers in gingival crevicular fluid, saliva and gingiva are needed. In the present study, the gingival and periodontal health status were aimed to be determined in adolescents with HT. The inflammatory response in the gingiva might also relate to age-specific hormonal differences of the study group [31,32].

Hypomineralization observed in individuals with thyroid dysfunction was also evaluated in our study group [33]. Mineralization differences / irregularities / disorders seen on the tooth surface may play a role as predisposing factor for periodontal diseases by making plaque control difficult. It may also affect plaque accumulation according to the degree of hypomineralization. Molar Incisor Hypomineralization (MIH) values used for evaluation did not differ between groups. In the study of Venkatesh Babu and Patel [34], enamel defects of the groups were evaluated with developmental defects of enamel (DDE) and statistically significantly higher DDE values were found in children with HT. The present study groups have similar MIH values, which also explain the similar DMFT values.

The present study has some limitations. First, its cross-sectional design could not allow us to perform an analysis of the dental and periodontal variables in HT pathogenesis. However, to the best of our knowledge, this is the first study evaluated the dental and periodontal characteristics in adolescent HT patients. There are very few studies on the relationship and mechanisms between periodontal disease and HT in the literature, and there are no publications on periodontal health status in adolescents with HT. This creates difficulties in comparing and interpreting our findings.

Nevertheless, our results are important to develop oral, dental and periodontal health strategies in this particular patient population to provide oral health related quality of life in their whole life beginning with their young ages. The further longitudinal studies would provide us the opportunity to make clearer explanations.

Conclusion

Although the results of our study seem to have affirmed the null hypothesis, that there is not any difference between the HT and C groups regarding the periodontal clinical parameters, the low power of the present study necessitates the further studies with larger sample size (regarding the TSH data, 45% power was determined, requires 70 subjects in each group, although the power was found 95% for Anti-TPO).

However, given the possibility of and oral and dental infections that may affect the course of HT, an autoimmune disease, it is clear that this group should undergo a good dental and periodontal examination. The early beginning of destruction of supporting periodontal tissues should be kept in mind for this particular group. From this point of view, the fact that gingivitis has always been prior to periodontitis cases and the diagnosis of gingivitis in our entire study group emphasizes the importance of dentists' cooperation with doctors / endocrinologists of adolescents with HT.

Acknowledgment

This study was supported by Süleyman Demirel Univesity Scientific Research Projects Coordination Unit with the Project number TTU-2018-6815.

Declaration of Ethical Code

In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.

References

- [1] Hegde, R., Awan, K.H. 2019. Effects of periodontal disease on systemic health. Disease-a-month: DM, 65[6],185-92.
- [2] Jin, L., Chiu, G., Corbet, E. 2003. Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders-What matters to medical practitioners? Hong Kong Medical Journal, 9[1]:31-7.
- [3] Nylund, K.M., Meurman, J.H., Heikkinen, A.M., Honkanen, E., Vesterinen, M., Furuholm, J.O. 2015. Periodontal inflammatory burden and salivary matrix metalloproteinase-8 concentration among patients with chronic kidney disease at the predialysis stage. Journal of Periodontology, 86[11],1212-20.

- [4] Srinivasa, T., Agrawal, P., Goyal, P., Farista, S., Sowmya, N., Deonani, S. 2015. Comparative clinical evaluation of glycosylated haemoglobin level in healthy and chronic periodontitis patients: A chairside diagnostic method. *Indian Journal of Dental Research*, 26[5], 504-7.
- [5] Araújo, M.V., Hong, B.Y., Fava, P.L., Khan, S., Burleson, J.A., Fares, G. 2015. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BioMed Central Nephrology*, 16, 80.
- [6] Zhou, X., Han, J., Liu, Z., Song, Y., Wang, Z., Sun, Z. 2014. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: A 2-year pilot randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41[6], 564-72.
- [7] Jindal, A., Parihar, A.S., Sood, M., Singh, P., Singh, N. 2015. Relationship between severity of periodontal disease and control of diabetes (glycated hemoglobin) in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of International Oral Health*, 7[suppl 2], 17–20.
- [8] Jenkins, R.C.W.A. 2002. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 12[11], 977-88.
- [9] Ohye, H., Nishihara, E., Sasaki, I., Kubota, S., Fukata, S., Amino, N. 2006. Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Internal Medicine*, 45[6], 385-9.
- [10] Patil, B.S.P.S., Gururaj, T.R. 2011. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 14[3], 253-61. [11] Scardina, G.A., Messina, P., 2007. Microvascular periodontal alterations: a possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 37[3], 229–35.
- [12] Yard, B.A., Wille, A.I., Haak, M., van der Woude, F.J., 2002. Human proteinase 3 can inhibit LPS-mediated TNF-alpha production through CD14 degradation: Lack of influence of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clinical Experimental Immunology*, 128 [3], 444-52.
- [13] Zadeh, H.H., Kreutzer, D.L. 1996. Evidence for involvement of superantigens in human periodontal diseases: Skewed expression of T cell receptor variable regions by gingival T cells. *Oral Microbiology and Immunology*, 11[2], 88-95.
- [14] Taddei, S., Caraccio, N., Virdis, A., Dardano, A., Versari, D., Ghiadoni, L., Ferrannini, E., Solvetti, A., Monzani, F., 2006. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91[12], 5076–82.
- [15] Burman, K.D. M.-G.L. 2006. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clinical Dermatology*, 24[4], 247-55.
- [16] Pizzorni, C.S.A., Craviotto, C., Tuccio, M., Seriola, B., Cutolo, M. 2003. Diagnostic perspectives in the rheumatological vasculitis: The role of the videocapillaroscopy. *Reumatismo*, 54[2], 99-104.
- [17] Chang, C.P., Shiau, Y.C., Wang, J.J., Ho, S.T., Kao, C.H. 2003. Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis. *Head and Neck*, 25[2], 132-7.
- [18] Pinyerd, B., Zipf, W.B. 2005. Puberty—timing is everything! *Journal of Pediatric Nursing*, 20[2], 75-82.
- [19] Ozturk, A., Mazicioglu, M.M., Hatipoglu, N., Budak, N., Keskin, G., Yazlak, Z. 2008. Reference body mass index curves for Turkish children 6 to 18 years of age. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 21[9], 827–36.
- [20] Weerheijm, K.L.J.B., Alaluusua, S. 2001. Molar incisor hypomineralization. *Caries Research*, 35[5], 390-1.
- [21] Lobene, R.R., Weatherford, T., Ross, N.M., Lamm, R.A., Menaker, L. 1986. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clinical Preventive Dentistry*, 8[1], 3-6.
- [22] Löe, H. 1967. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *Journal of Periodontology*, 38[6], 610-6.
- [23] Löe, H., Silness, J. 1963. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533-51.
- [24] Trombelli, L., Farina, R., Silva, C.O., Tatakis, D.N. 2018. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89[Suppl 1], S46–S73.
- [25] Navazesh, M., Kumar, S.K.S. 2008. Measuring salivary flow challenges and opportunities. *Journal of American Dental Association*, 139, 35S-40S.

- [26] Baker, S.R., Mat, A., Robinson, P.G. 2010. What psychosocial factors influence adolescents' oral health? *Journal of Dental Research*, 89[11], 1230-5.
- [27] Yu, S.M., Bellamy, H.A., Schwalberg, R.H., Drum, M.A. 2001. Factors associated with use of preventive dental and health services among U.S. adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 29[6], 395-405.
- [28] Patil, B.S., Giri, G.R. 2012. A clinical case report of Hashimoto's thyroiditis and its impact on the treatment of chronic periodontitis. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 15[1], 112-4.
- [29] Patil, B.S., Patil, S., Gururaj, T.R. 2011. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: A systemic review. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 14[3], 253-61.
- [30] Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi MS. 2016. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21[1], e1-e5.
- [31] Delaney, J.E., Ratzan, S.K., Kornman, K.S. 1986. Subgingival microbiota associated with puberty: studies of pre-, circum-, postpubertal human females. *Pediatric Dentistry*, 8[4], 268–75.
- [32] Mombelli, A., Gusterbi, F.A., van Osten, M.A.C., Lang, N.P. 1989. Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4-year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*, 16[7], 451–6.
- [33] Hall, R.K. 1989. The prevalence of developmental defects of tooth enamel [DDE] in a paediatric hospital department of dentistry population (part I). *Advanced Dental Research*, 3[2], 114-9.
- [34] Venkatesh Babu, N.S., Patel, P.B. 2016. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 34[2], 139-44.

Expression Pattern of ADAMTS-3 (A Disintegrin and Matrix Metalloproteinase Type,1 Motif 3) in Normal and Cancer Cell Lines

ADAMTS-3' ün (A Disintegrin and Matrix Metalloproteinase Type,1 Motif 3) Normal ve Kanserli Hücre Hatlarındaki Ekspresyon Paterni

Meltem ALPER ^{1*}, A.Tuğşen AYDEMİR ², Feray KÖÇKAR ³

¹ Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Translational Oncology Department, Izmir, Turkey

² Moffit Cancer Center and Research Center, Tampa, FL, ABD

³ Balıkesir University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology and Genetics, Balıkesir, Turkey

ABSTRACT

ADAMTS-3 is a procollagen N- proteinase whose main function is to cleave procollagen II, the principal collagen of the cartilage and bone. This maturation process provides accurate fibril conformation for tissues. Along with collagen II, ADAMTS-3 can also process some other extracellular matrix components such as collagen III and fibronectin. ADAMTS mediated processing of the extracellular matrix components has considerable importance in both normal and pathological circumstances. Therefore, substrate specificities and the tissue expression profiles of the family members have become a hot topic. Further, altered expressions of the family members have been elucidated in some tumor types. Therefore, protumor and /or tumor suppressor functions of them is being investigated. The expression profile of the ADAMTS-3 has been studied only in a few normal and cancer tissues. Knowledge of the expression patterns of the ADAMTS-3 in cell lines are rather limited. In the present study, we determined ADAMTS-3 mRNA (sqRT-PCR) and protein expression levels (western-blot) in normal HUVEC, and cancer cell lines, namely, Saos-2, MG-63, DU-145, PC-3, Hep3B and PANC-1 cells. ADAMTS-3 was highly expressed in HUVEC, Saos-2, MG-63, and PC-3 cells. These findings will be fundamental for future studies that will be performed on ADAMTS-3 transcriptional regulation studies specific cancer types and also defining of the ADAMTS-3 contribution on the development and metastasis of specific cancer types.

Keywords: ADAMTS-3, gene expression, cancer cell lines, sqRT-PCR, western-blot

Alınış / Received: 04.01.2022 Kabul / Accepted: 15.02.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



Ö Z E T

ADAMTS-3, temel görevi kırık ve kemiğin temel kollajeni olan prokollajen II' yi kesmek olan bir prokollajen amino proteinazıdır. Bu olgunlaştırma işlemi, dokular için doğru fibril konformasyonunun oluşmasını sağlar. ADAMTS-3, kollajen II' nin yanı sıra kollajen III ve fibronektin gibi diğer hücreler arası matriks bileşenlerini de işleyebilmektedir. Hücreler arası matriks bileşenlerinin ADAMTS-3 aracılı işlenmesi hem normal hem de patolojik durumlarda dikkate değer bir öneme sahiptir. Bu yüzden aile üyelerinin substrat spesifikliği ve dokulardaki ekspresyon profilleri ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Hatta aile üyelerinden bazılarının, bazı tümör tiplerinde ekspresyonlarının değiştiği aydınlatılmıştır. Bu yüzden protümör ve tümör supresör fonksiyonları araştırılmaktadır. ADAMTS-3'ün ekspresyon profili sadece birkaç normal ve kanserli dokuda çalışılmıştır. ADAMTS-3'ün hücre hatlarındaki ekspresyon paterni hakkındaki bilgi oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada normal olarak HUVEC ve kanserli hücre hatlarından, Saos-2, MG-63, DU-145, PC-3, Hep3B ve PANC-1 hücrelerinde ADAMTS-3 mRNA (sqRT-PCR) ve protein ekspresyon düzeyleri (western-blot) belirlenmiştir. HUVEC, Saos-2, MG-63 ve PC-3 hücrelerinde ADAMTS-3'ün yüksek düzeyde ifade olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, ADAMTS-3'ün bazı spesifik kanser türlerindeki transkripsiyonel regülasyonu ve ADAMTS-3'ün tümör gelişimine ve metastazına olan katkılarının belirlenmesi üzerine yapılacak çalışmalar için temel olacaktır.

Keywords: ADAMTS-3, gen ekspresyonu, kanser hücre hatları, sqRT-PCR, western-blot



1. Introduction

A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) proteases are secreted multidomain enzymes having 19 members. Members of these family involve in critical biological processes such as extracellular matrix remodeling, coagulation, angiogenesis, inflammation, and fertility. In addition to physiological functions, there is a direct relationship between specific family members and some diseases [1,2]. ADAMTSs have also been associated with cancer because of their altered expression patterns in different tumor types [3]. It has been determined that while some ADAMTS members can function as tumor suppressors which their function is lost by mutations or epigenetic mechanisms in specific tumor types, some others can function as protumor by inducing tumor growth and progression. Therefore, ADAMTSs can involve in cancer growth and metastasis as positive or negative regulators [4,5]

Along with ADAMTS-2 and -14, ADAMTS-3 belongs to the procollagen amino proteinase (pNP) subgroup of the ADAMTS family. They involve in amino-terminal end processing of the collagen precursors [6]. This maturation process allows correct fibril formation. It has been well known that ADAMTS-3 mainly cleaves type II procollagen, the principal collagen of the cartilage. Because of the abundance of collagen type II in embryonic bone and tendon, it has been thought that ADAMTS-3 could be the main procollagen amino proteinase in musculoskeletal tissues [7,8]. In addition, ADAMTS-3 can also process procollagen I, pro-angiogenic, and pro-lymphangiogenic factor VEGF-C, fibronectin, and some other ECM (extracellular matrix) components [9,10]. Hodgkinson and colleagues determined induced ADAMTS-3 expression in human lens epithelial cells after post-surgical injury and provided new data on the wound healing function of ADAMTSs in both normal and after surgery in the human lens [11]. ADAMTS mediated processing of ECM has considerable importance in both normal and pathological circumstances. Normal degradation of ECM occurs during development and tissue repair but an excessive degradation was observed in pathological conditions such as osteoarthritis [1,12,13].

Data on the contribution of the *ADAMTS-3* gene to physiological and pathological processes are rather limited. Also, data on the *ADAMTS-3* gene function in tumor development, progression, and metastasis are restricted to only a few studies and tumor types. In the present study, we aimed to investigate *ADAMTS-3* expression in normal and cancer cell lines. HUVECs (human umbilical vein endothelial cells) are primary, non-immortalized cell models that are frequently used in angiogenesis assays to determine normal endothelial cell behavior. Saos-2 and MG-63 (human osteosarcoma), PC-3, and DU-145 (human prostate cancer), Hep3B (human hepatoma) PANC-1, (human pancreas ductal adenocarcinoma) cells were chosen in terms of being a model for the specified tumor types. *ADAMTS-3* expression was determined at mRNA by sq-RT-PCR and protein levels by western blot assays. Determining the *ADAMTS-3* expression in mentioned cell models will be the fundamental step for future studies that will be performed to elucidate the positive or negative contributions of *ADAMTS-3* in the specified cancer types.

2. Material and Method

Cell Culture

Saos-2 (human osteosarcoma) cells were kindly gifted from Prof. Deborah Mason (Cardiff, School of Biosciences, Cardiff UK), MG-63 (human osteosarcoma) cells kindly provided by Prof. Dr. Berivan ÇEÇEN (Rowan University, New Jersey, ABD), HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) were kindly provided by Dr. Ayşe Begüm TEKİNAY (National Nanotechnology Research Center, Bilkent University, UNAM, Ankara, TR), PC-3 and DU-145 (human prostate cancer) cells were provided by Prof. Dr. Kemal S. Korkmaz (Ege University, Faculty of Bioengineering, İzmir, TR). Hep3B (human hepatoma) cells were provided by Prof. Dipak Ramji (Cardiff University, Cardiff UK). PANC-1, (human pancreas ductal adenocarcinoma) cell line was purchased from ATCC (American Type Culture Collection). Cells were cultured in DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Euroclone) including 10 % FCS (Fetal Calf Serum, Sigma) and 1 % L-Glutamine (Sigma). Cells were maintained in a humidified incubator with 5% CO₂ at 37°C. The antibodies were obtained from Abcam (Cambridge, UK), Santa Cruz Biotechnology (Dallas, TX, USA), and Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Expression primers were acquired from Macrogen (Seoul, South Korea).

RNA Isolation and Semiquantitative RT-PCR

All adherent cell lines mentioned above were grown in 25 cm² tissue culture flasks and when cell confluency reached 80% cells were harvested. Total RNA isolation was performed using the GeneJET™ RNA Purification Kit (Thermo Sci.) following the instructions. RNA concentration was measured spectrophotometrically. An equal amount (2 µg) of total RNA was transcribed into cDNA using Revert Aid Reverse Transcriptase (200 U) and oligo(dT) as a primer (100 pmol), (Thermo Sci.). 1 µl of cDNA, 1.25 U of Taq DNA Polymerase (Thermo Sci.). 50 ng/ml of *ADAMTS-3* forward (5'-CAGTGGGAGGTCCAATGCA-3') and *ADAMTS-3* reverse (5'-GCAAAGAAGGAAGCAGCAGCC-3') primers were used in PCR. *hβ-2* forward (5'-TTT CTG GCC TGG AGG CTA TC-3') and *hβ-2* reverse (5'-CAT GTC TCC ATC CCA CTT AAC T-3') primers were used to amplify the *H-β-2* microglobulin gene for normalization. Expression primers were designed from different exons to avoid genomic DNA amplification. Cycling conditions were optimized to determine the exponential phase of amplification for both *ADAMTS-3* and *hβ-2* microglobulin genes by testing different cycle numbers and annealing temperatures. The reaction conditions for human *ADAMTS-3* were 94°C for 3 min, (94 °C for 45 s, 56 °C for 45 s, 72 °C for 45 s) 35 cycles and 72 °C for 10 min final step. For human *β-2*-microglobulin, 60 °C annealing temperature and 20 cycles were performed. The PCR products were separated on agarose gel and visualized using a UV transilluminator. PCR fragments were quantified densitometrically using Image J software [14]. The intensity of the *ADAMTS-3* gene was divided by the *hβ-2* microglobulin intensity for each sample to obtain a normalized *ADAMTS-3* expression value.

Western-Blot

Protein extracts were prepared from cultured cells using RIPA buffer (10 mM Tris-HCl pH 8, 140 mM NaCl, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA, 0.1% SDS, 1% Triton X100, 0.01% sodium deoxycholate and supplemented with a protease inhibitor cocktail tablet) as described previously [15]. Protein concentration was measured according to the microplate Bradford assay [16]. Equal concentration of sample for each cell line (30-50 µg) was loaded on the SDS-PAGE gel electrophoresis. After proteins were electroblotted onto PVDF membranes, blots were incubated with polyclonal *ADAMTS3* (3 µg/mL)

(Abcam, ab45037), at 4°C for overnight or monoclonal β -actin (Santa Cruz Biotech., sc81178) antibody at room temperature. Then blots were incubated with HRP-conjugated secondary antibodies for 1-2 hours at room temperature. Protein bands were visualized with ECL (enhanced chemiluminescence, Pierce) substrate and photographed with Fusion FX Vilber Lourmat. The intensity of the protein bands was analyzed using Image J software [14].

3. Results

Expression Pattern of the ADAMTS-3 mRNA in Different Cell Lines

ADAMTS-3 mRNA expression levels were analyzed in a number of cell lines having different origins and characteristics. Hep3B is a hepatocellular carcinoma model having epithelial characteristics. The DU145 cells are central nervous system metastasis, and the PC-3 cells are bone metastasis of prostate cancer. They are frequently used in therapeutic studies. While DU145 cells display moderate metastatic characteristics, PC3 cells, display high metastatic characteristics [17-19]. MG-63 and Saos-2 are osteosarcoma cell lines. In osteosarcoma models, Saos-2 cells represent epithelial and MG-63 cells represent fibroblastic features. HT-29 is a colorectal adenocarcinoma cell line with epithelial morphology. PANC-1 is a pancreatic carcinoma model having a ductal cell origin. MCF-7 is a breast cancer cell line. HUVECs are endothelial cells derived from the umbilical cord veins [20-22]. PCR was performed with both ADAMTS-3 and h- β 2 primers. Figure 1 shows differential expression of ADAMTS-3 mRNA in mentioned cell lines normalized by h- β 2. Maximum ADAMTS-3 expression was detected in HUVECs and then in PC-3, MG-63, and Saos-2 cells. Hep3B and DU145 cells have lower ADAMTS-3 expression levels compared to the other cell lines. In PANC-1, MCF-7, and HT-29 cells ADAMTS-3 expression was poorly observed.

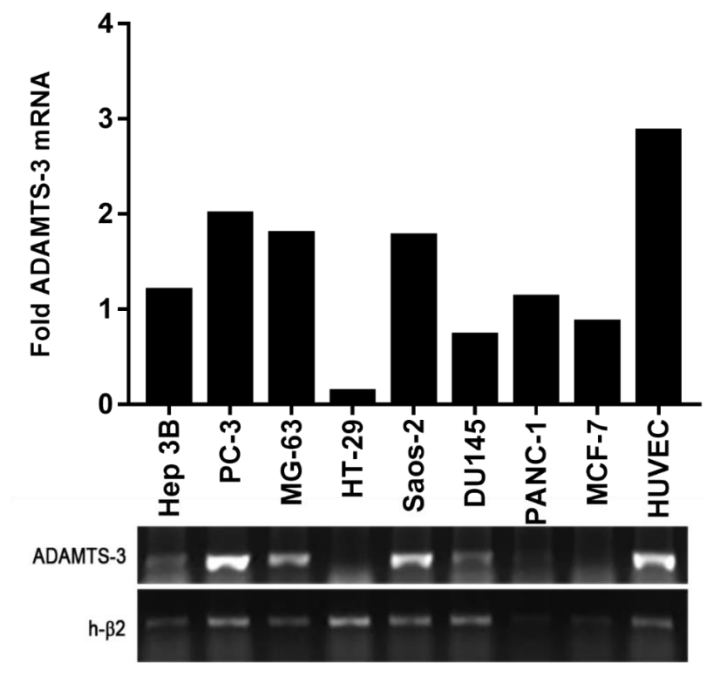


Figure 1: ADAMTS-3 mRNA expression pattern in different human cell lines analyzed by sq RT-PCR. Graph displays fold ADAMTS-3 mRNA expression analyzed by Image J software and normalized by h- β 2.

ADAMTS-3 Protein Expression Analysis

In the second part of the study, ADAMTS-3 protein expression was determined in PC-3, Saos-2, MG-63, and HUVEC cell lines that ADAMTS-3 expressions were well observed at mRNA level. Maximum ADAMTS-3 protein expression was determined in HUVEC and MG-63 cells. ADAMTS-3 was also found to be expressed as a protein in Saos-2 and PC-3 cells. However, the expression levels in these cells were lower than the others. When compared to mRNA levels, a difference that was observed at protein

levels in Saos-2 and PC-3 cells probably depended on the difference of the ADAMTS-3 protein half-life in these cells.

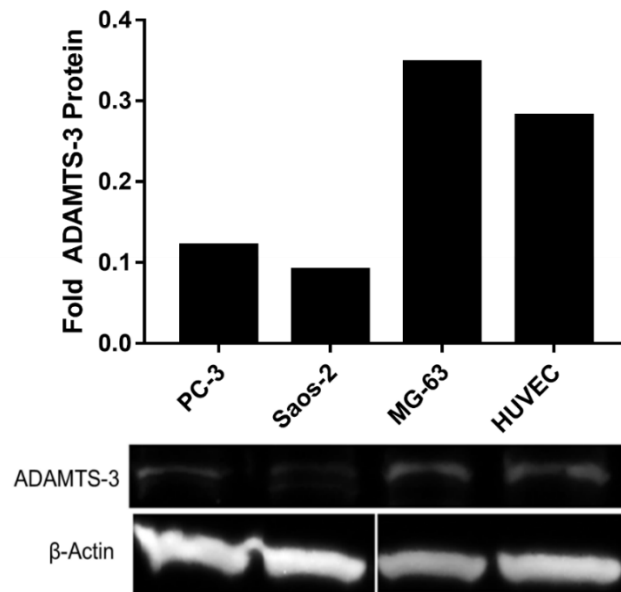


Figure 2: ADAMTS-3 protein expression analysis in different human cell lines analyzed by western blot. Graph displays fold ADAMTS-3 protein expression analyzed by Image J software and normalized by β -Actin.

4. Discussion and Conclusion

Collagens are the major constituents of the extracellular matrix and are found in both fibrillar and non-fibrillar forms. Collagen types are generally tissue-specific and provide specialized functions. Synthesis, secretion, and assembly of collagen molecules require complex and multistep processes. If we consider fibrillar collagens, cleavage of the N- and C- terminal ends of the precursor collagen molecules are necessary for proper fibril conformation. Among the ADAMTS family members ADAMTS-2, -3, and -14 are responsible for the amino end cleavage of procollagens [23,24]. Although they perform similar functions, their tissue distribution is different depending on the collagen types that were processed by them. ADAMTS-3 is mainly expressed in the cartilage and nervous system where it colocalizes with procollagen II but is less expressed in skin fibroblasts than ADAMTS-2 [9,25]. Fernandes and colleagues were analyzed ADAMTS-3 expression in adult normal human tissues by northern blot analysis. The highest ADAMTS-3 expression was detected in the placenta with lower level expression in the lung, brain, and heart [7]. ADAMTS expressions were also shown in normal myoepithelial cells indicating their importance in maintaining correct tissue structure in mammary tissue [26]. ADAMTS-3 was found to be expressed in the embryonic and postnatal cerebral cortex and hippocampus neurons [27].

Because of the critical roles of the ADAMTS proteases in normal and pathological circumstances and also in tumor development and metastasis, the expression profile of the ADAMTS family members in normal and pathological tissues has become a topic of interest. Porter and colleagues have profiled all ADAMTS family members in human mammary tumors and non-neoplastic breast tissue. They determined significant alterations (downregulation in ADAMTS-1,-3,-5,-8,-9,-10,-18 and upregulation in ADAMTS-4,-6 and,-14) between normal and cancer tissue [28]. In another study, it was determined that ADAMTS-3 mRNA expression was decreased after 24 h of insulin induction in the OUMS-27 chondrosarcoma model [1]. Increased ADAMTS-3 gene expression was also determined in osteoarthritis, myocardial infarction, and breast cancer [29].

In this study, ADAMTS-3 expression was investigated in different cell lines at mRNA and protein levels. Among them, maximum ADAMTS-3 mRNA expression was observed in HUVEC cells. HUVEC cells were also had high ADAMTS-3 protein expression levels. After then, ADAMTS-3 expression was also well observed in PC-3, MG-63, and Saos-2 cell lines. MG-63 and Saos-2 cells were studied as osteosarcoma models. MG-63 cells represent fibroblastic and Saos-2 cells are the epithelial character.

Despite differences in cellular characteristics, ADAMTS-3 mRNA expression had a similar expression pattern at the mRNA level in both Saos-2 and MG-63. Pautke and colleagues were determined osteoblastic markers and collagen expressions in human osteoblasts and osteosarcoma cell models. According to this study type I collagen is very well expressed in two of them but type II collagen expression level is lower than type I and very low levels in (less than 5%) Saos-2 cells. While type III collagen had high expression levels in MG-63 cells (more than 95%), its expression was lower than (between 5-50%) in Saos-2 cells [22]. Considering that the main task of the ADAMTS-3 is to process type II collagen, it is very interesting that the expression level of ADAMTS-3 mRNA is similar to that in type II collagen-rich MG-63 cells. This finding supports type I and III collagen processing activity of the ADAMTS-3 that was mentioned in previous studies [7]. But, if we examine the protein expression level of ADAMTS-3 in these cells, we can see a higher ADAMTS-3 protein expression level in MG-63 cells than Saos-2. Having a higher expression level in type II collagen-rich MG-63 cells was very well correlated with the main task of the ADAMTS-3. DU-145 and PC-3 cells were chosen to represent the prostate cancer model. ADAMTS-3 mRNA expression was determined two-fold higher in PC-3 cells that have advanced metastatic features than DU-145 cells that have the moderate metastatic feature. So, PC-3 and DU-145 cell lines can be used to investigate the contribution of the *ADAMTS-3* gene in the metastatic potential of prostate cancer [30]. Hep3B, PANC-1, and MCF-7 cells had low ADAMTS-3 expression levels. In the HT-29 colorectal adenocarcinoma model, ADAMTS-3 expression was poor. ADAMTS-3 protein levels in Hep3B and PC-3 cells were determined lower when compared to mRNA expression levels. This may be due to the short RNA half-life of ADAMTS-3 mRNA in these cells.

In conclusion, ADAMTS-3 expression was identified in different cancer models representing different characteristics and origins. These expression studies will be fundamental for future studies that will be performed on transcriptional regulation studies of the ADAMTS-3 in specific cancer types and also defining of the ADAMTS-3 contribution on the development and metastasis of specific cancer types.

Acknowledgment

This study was supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Project number: 114Z025.

Declaration of Ethical Code

In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.

References

- [1] Akyol, S., Cömertoğlu, I., Firat, R., Çakmak, Ö., Yukselten, Y., Erden, G., Ugurcu, V., Demircan, K. 2015. Effect of insulin on the mRNA expression of procollagen N-proteinases in chondrosarcoma OUMS-27 cells. *Oncology Letters*, 10(2),1091-1096.
- [2] Cal, S., López-Otín, C. 2015. ADAMTS proteases and cancer. *Matrix Biology*, 44-46,77-85.
- [3] Rocks, N., Paulissen, G., El Hour, M., Quesada, F., Crahay, C., Gueders, M., et al. 2008. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. *Biochimie*, 90,369–79.
- [4] Wagstaff, L., Kelwick, R., Decock, J., Edwards, D.R. 2011. The roles of ADAMTS metalloproteinases in tumorigenesis and metastasis. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, 16,1861-72.
- [5] Kumar, S., Rao, N., Ge, R. 2012. Emerging Roles of ADAMTSs in Angiogenesis and Cancer. *Cancers*, 4(4), 1252–1299.
- [6] Porter, S., Clark, I.M., Kevorkian, L., Edwards, D.R. 2005. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochemical Journal*, 386,15-27.
- [7] Fernandes, R.J., Hirohata, S., Engle, J.M., Colige, A., Cohn, D.H., Eyre, D.R., Apte, S.S. 2001. Procollagen II amino propeptide processing by ADAMTS-3. Insights on dermatosparaxis. *Journal of Biological Chemistry*, 276(34), 31502-9.

- [8] Le Goff, C., Somerville, R.P., Kesteloot, F., Powell, K., Birk, D.E., Colige, A.C., Apte, S.S. 2006. Regulation of procollagen amino-propeptide processing during mouse embryogenesis by specialization of homologous ADAMTS proteases: insights on collagen biosynthesis and dermatosparaxis. *Development*, 133(8), 1587-96.
- [9] Janssen, L., Dupont, L., Bekhouche, M., Noel, A., Leduc, C., Voz, M, et al. 2016. ADAMTS3 activity is mandatory for embryonic lymphangiogenesis and regulates placental angiogenesis. *Angiogenesis*, 19(1), 53-65.
- [10] Dubail, J., Apte, S.S. 2015. Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics. *Matrix Biology*,44-46, 24-37.
- [11] Hodgkinson, L.M., Wang, L., Duncan, G., Edwards, D.R., Wormstone, I.M. 2010. ADAM and ADAMTS gene expression in native and wound healing human lens epithelial cells. *Molecular Vision*, 16, 2765-2776.
- [12] Siefert, S.A, Sarkar, R. 2012. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular*, 20(4), 210-216.
- [13] Peng, W.J., Yan, J.W., Wan, Y.N, Wang, B.X., Tao, J.H., Yang, G.J., Pan, H.F., Wang, J. 2012. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in systemic sclerosis. *J Clin Immunol*, 32(6), 1409-1414.
- [14] Abramoff, M.D., Magalhaes, P.J., Ram, S.J. 2004. Image Processing with ImageJ. *Biophotonics International*, 11(7), 36-42.
- [15] Aydemir, A.T., Alper, M., Kockar, F. 2018. SP1-mediated downregulation of ADAMTS3 gene expression in osteosarcoma models. *Gene*, 659,1-10
- [16] Ernst, O., Zor, T. 2010. Linearization of the Bradford protein assay. *J Vis Exp*, 38, 1918.
- [17] Timm, C., Gupta, A., Yin, J. 2015. Robust kinetics of an RNA virus: Transcription rates are set by genome levels. *Biotechnology and Bioengineering*, 112(8), 1655-62.
- [18] *Kaighn, M.E., Narayan, K.S., Ohnuki, Y., Lechner, J.F., Jones, L.W. 1979. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3) Investigative Urology, 17(1), 16-23.*
- [19] Tai, S., Sun, Y., Squires, J.M., Zhang, H., Oh, W.K., Liang, C.Z., Huang, J. 2011. PC3 is a cell line characteristic of prostatic small cell carcinoma. *The Prostate*, 71(15), 1668-79.
- [20] Park, H.J., Zhang, Y., Georgescu, S.P., Johnson, K.L., Kong, D., Galper, J.B. 2006 . Human umbilical vein endothelial cells and human dermal microvascular endothelial cells offer new insights into the relationship between lipid metabolism and angiogenesis. *Stem Cell Rev.2* (2), 93-102.
- [21] Deer, E.L, González-Hernández, J., Coursen, J.D., Shea, J.E., Ngatia, J., Scaife, C.L., Firpo, M.A., Mulvihill, S.J. 2010. Phenotype and genotype of pancreatic cancer cell lines. *Pancreas*. 39(4), 425-35.
- [22] Pautke, C., Schieker, M., Tischer, T., Kolk, A., Neth, P., Mutschler, W., Milz, S. 2004. Characterization of osteosarcoma cell lines MG-63, Saos-2, and U-2 OS in comparison to human osteoblasts. *Anticancer Res*. 24(6),3743-8.
- [23] Fukai, N., Apte, S.S., Olsen, B.R., Erkki, R., Engvall E. 1994. *Extracellular Matrix Components*. Academic Press, New York, 245, 3-28.
- [24] Van D.R., M., Garrone, R. 1991. Collagen family of proteins. *FASEB J*. 5 (13), 2814-2823.
- [25] Kevorkian, L., Young, D.A., Darrah, C., Donell, S.T., Shepstone, L., Porter, S., Brockbank, S.M., Edwards, D.R., Parker, A.E., Clark, I.M. 2004. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. *Arthritis Rheum*. 50(1),131-41.
- [26] Rocks, N., Paulissen, G., Quesada Calvo, F., Polette, M., Gueders, M., Munaut, C., Foidart, J.M., Noel, A., Birembaut, P., Cataldo, D. 2006. Expression of a disintegrin and metalloprotease (ADAM and ADAMTS) enzymes in human non-small-cell lung carcinomas (NSCLC). *Br J Cancer*. 94(5),724-30.
- [27] Ogino, H., Hisanaga, A., Kohno, T., Kondo, Y., Okumura, K., Kamei, T., Sato, T., Asahara, H., Tsujii, H., Fukata, M., Hattori, M. 2017. Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci*. 37(12), 3181-3191.
- [28] Porter, S., S. D. Scott, S.d., Sassoon, E.M., Williams, M.R., Jones, J.L., Girling, A.C., Ball R.Y., Edwards: D.R. 2004. Dysregulated expression of adamalysin-thrombospondin genes in human breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10(7), 2429-40

[29] Zhong, S., Khalil, R.A. 2019. A Disintegrin and Metalloproteinase (ADAM) and ADAM with thrombospondin motifs (ADAMTS) family in vascular biology and disease. *Biochem Pharmacol.* 164,188-204.

[30] Pulkur,i S.M., Gondi, C.S., Lakka, S.S., Jutla, A, Estes, N., Gujrati, M., Rao, J.S. 2005. RNA interference-directed knockdown of urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor inhibits prostate cancer cell invasion, survival, and tumorigenicity in vivo. *J Biol Chem.*280(43),36529-40.

Developing a Food and Drug Interaction Knowledge Scale for Health Care Professionals: A Validity and Reliability Study

Sağlık Çalışanlarında Besin ve İlaç Etkileşimi Bilgi Düzeyi Saptamaya Yönelik Ölçek Geliştirme: Geçerlilik Ve Güvenirlik Çalışması

Mustafa Fevzi KARAGÖZ^{1*}, Makbule GEZMEN KARADAĞ¹, Hilal YILDIRAN¹, Mehtap AKÇİL OK²

¹ Gazi University, Health Sciences Faculty, Nutrition and Dietetics Department, Ankara, Turkey
² Başkent University, Health Sciences Faculty, Nutrition and Dietetics Department, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objectives: Health professionals' food-drug interaction knowledge level is related with efficiency of treatment. Given that, it's important to measure the knowledge level. This study aims to develop a scale that can measure food-drug interaction knowledge level of health care professionals and increase awareness on this issue.

Methods: A total of 200 individuals (50 from each profession: medical doctor, nurse, dietician and pharmacist) working in Ankara were selected. The scale consists of 25 items and three options for each: "True", "False" and "I do not know". In the evaluation, each correct answer equals to 1 (one) point, while the others (wrong and absent) equal to 0 (zero). Content validity and item analysis were conducted for the validity, and Cronbach alpha coefficient was measured.

Results: Consequently, 4 items whose total correlation with the total score less than 0.15 were removed from the scale. Item difficulties in the scale vary between 0.20 and 0.96, and average item difficulty of the scale was found to be 0.61 ± 0.18 . The scale was evaluated on the basis of quarter points of 21 items. Accordingly, 25th percentile of 21 items was 5.25, 50th percentile was 10.25, and 75th percentile was 15.75. Score classification less than 5 means "low" knowledge level, between 6 and 11 "intermediate", between 11 and 15 "good" and between 16 and 21 "very good".

Conclusions: Hereby, this scale was found to be highly valid and quite reliable to be used in order to determine the food-drug interaction knowledge levels of health care professionals.

Keywords: Food-drug interaction, health personnel, validity and reliability, scale

Alınış / Received: 08.12.2021 Kabul / Accepted: 02.03.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



Ö Z E T

Amaç: Sağlık profesyonellerinin gıda-ilaç etkileşimi bilgi düzeyi, tedavinin etkinliği ile ilişkilidir. Bu nedenle bilgi düzeyini ölçmek önemlidir. Bu çalışma, sağlık çalışanlarının gıda-ilaç etkileşimi bilgi düzeylerini ölçebilecek ve bu konudaki farkındalığı artırabilecek bir ölçek geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Metot: Araştırma için tesadüfi örnekleme yöntemi ile Ankara'da çalışan toplam 200 kişi (her meslekten 50 kişi: tıp doktoru, hemşire, diyetisyen ve eczacı) seçilmiştir. Ölçek 25 maddeden ve her biri için "Doğru", "Yanlış" ve "Bilmiyorum" olmak üzere üç seçenekten oluşmaktadır. Değerlendirmede her uygun yanıt 1 (bir) puan, diğerleri (yanlış ve bilinmeyen) 0 (sıfır) puana eşittir. Ölçeğin geçerliği için içerik geçerliği ve madde analizi yapılmış ve ayrıca Cronbach alfa katsayısı hesaplanmıştır.

Bulgular: Analizler sonucunda toplam puanla toplam korelasyonu 0,15'in altında olan 4 madde ölçekten çıkarılmıştır. Ölçeğin madde güçlükleri 0.20 ile 0.96 arasında değişmekte olup, ölçeğin ortalama madde güçlükleri 0.61 ± 0.18 olarak bulunmuştur. Ölçek 21 maddelik çeyrek puan üzerinden değerlendirilmiştir. Buna göre 21 maddeden 25'inci yüzdeler dilim 5,25, 50'nci yüzdeler dilim 10,25 ve 75'inci yüzdeler dilim 15,75'tir. 5'ten küçük puan sınıflandırması "düşük" bilgi düzeyi, 6-11 arası "orta", 11-15 arası "iyi" ve 16-21 arası "çok iyi" anlamına gelmektedir.

Sonuç: Sonuç olarak bu ölçeğin sağlık profesyonellerinin gıda-ilaç etkileşimi bilgi düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılabilir ve oldukça geçerli ve güvenilir olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Gıda ilaç etkileşimi, sağlık çalışanı, geçerlik ve güvenilirlik, ölçek



1. Introduction

Drug is a substance used to alter or examine the physiological systems or pathological conditions for the benefit of the patient [1]. However, drugs must be taken carefully. Otherwise, patients may suffer from vital risks [2, 3]. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs are importantly influenced by food. That's because the ingredients of foods may have an effect to modulate the efficacy of drug components [4]. However, taking drugs during an illness can raise the risk of food and drug interaction. Therefore, it is important to prevent food-drug interaction through a healthy diet and careful drug use [5]. While some foods and nutrients affect the drug absorption, transport, metabolism and excretion, drugs may affect the nutrient metabolism and nutritional status of the individual, as well [6]. In addition, since the general nutritional status of an individual affects the level of carrier proteins in blood, drug transport may also be affected [7, 8].

If necessary attention is not paid, food-drug interaction may adversely affect the absorption and bioavailability of nutrients and/or drugs, and the nutritional status of individuals. While the isocaloric differences in carbohydrate and fat intake do not have a significant effect, protein intake causes remarkable differences in metabolic rate and clearance of the drug. Dietary protein support accelerates drug metabolism and increases its clearance, on the other hand, carbohydrate support has an opposite effect [9]. Pulpy nutrients can bind to bile acids, and particularly reduce or delay the absorption of lipophilic drugs. In addition, high-pectin nutrients also delay drug absorption [10]. Moreover, consumption of dairy products with tetracycline creates drug and calcium chelate and decreases their absorption [11]. The use of anticonvulsant drugs such as phenobarbital and phenytoin may deter the metabolism of various vitamins such as folic acid, vitamin B12 [12]. During warfarin use, a vitamin K-rich diet causes a decrease in drug activity [13].

In summary, nutrient-drug interaction may reduce the therapeutic effect of the drug or cause toxicity [14]. In particular, the information that healthcare professionals of all drug groups involved in treatment processes have both positive and negative effects on the treatment process directly. In this context, it is important that health care providers have sufficient knowledge about food and drug interaction. Thus, it can be ensured that patients are properly informed about food-drug interaction.

However, due to lack of a standard measurement scale to determine food-drug interaction knowledge level, the studies conducted to determine the knowledge level of health care providers yield subjective results [15-17], and this necessitates the use of a standard scale. This study aims to determine the food-drug interaction knowledge levels of health care providers and to develop a reliable and valid scale.

2. Material and Method

Target population of the study consists of physicians, nurses, dietitians and pharmacists who work as health care providers in Ankara. In the application of the scale in literature, it is recommended that the number of samples should be at least 5-10 times the number of items in the scale [18]. Therefore, working with 200 individuals was found to be more suitable as this study was initiated with 25 items at first. In order to eliminate inter-professional changes, 50 people from each occupational group were included in the study.

The permission was taken from Gazi University Ethics Commission for the study by the acceptance dated 15/06/2017- and numbered E.86927.

Development Process of Food-Drug Interaction Knowledge Scale and Data Collection

In order to measure the food-drug interaction knowledge level, a literature review was conducted [19-21] and some items were received from experts. After providing sufficient information about the subject, the draft scale form consisting of 29 items was presented to 20 experts with three options including "Appropriate", "Appropriate but should be reviewed" and "Not Appropriate".

After taking the consistent comments of the experts (a minimum of PhD level), necessary corrections were made on the draft scale including 25 items. Participants have three options for each item: "True", "False", "I do not know". The content validity of the scale was ensured by obtaining the expert opinion for the scale form [22]. In addition, since the aim of the scale is to measure knowledge levels of participants, item analysis was applied to examine the relation of the items with the whole scale. Item discrimination index (r_j) and item difficulty index (p_j) were examined within the scope of item analysis [23].

Item discrimination index is used for qualitative separation of individuals with items. The higher is the total scale score of individuals who answer an item correctly, the higher their item discrimination becomes [24]. Item discrimination results vary between (-1) and (+1). Accordingly, if item discrimination value of an item is between (-1) and (+0.15), it must be removed from the scale; if the value is between 0.16 - 0.19, it must be used after a review; if between 0.20 - 0.30, it can be used; if between 0.31 - 0.40, it is accepted as a good item, and if above 0.41, it is accepted as very good.

Item difficulty is the percentage of correct answers given to an item. Average item difficulty of a scale is calculated by dividing the total item difficulty by the number of items [25]. Item difficulty results vary between 0 and 1. If the result is between 0.8 - 1, the items are very easy; if between 0.4 - 0.59, they are intermediate; if between 0.2 - 0.39, they are difficult, and if lower than 0.19, they are accepted as very difficult.

An internal consistency analysis was performed to determine the reliability of the scale. Cronbach's alpha coefficient was taken as a reference in the internal consistency analysis. If alpha coefficient value is between 0.80 - 1.00, reliability of the scale is accepted to be highly reliable; if between 0.60 - 0.80, accepted to be very reliable, and if between 0.40 - 0.60, its reliability is accepted to be low. If alpha coefficient value is between 0.00 - 0.40, the scale is not reliable.

After the validity and reliability analyses, 4 items were removed from the scale, as their item discrimination values were under 0.15.

Statistical analyses were made by means of SPSS (IBM SPSS Statistics 22) package program. Item difficulty and item discrimination indexes were examined.

Item difficulty index (p_j) was evaluated on the basis of the number of correct answers. Item discrimination index was evaluated according to the correlation of each item with the total scale score. A Shapiro-Wilks normality test was used to determine whether the total scale score had a normal distribution. Thereby, the parametric Pearson Correlation analysis was employed as the scores had normal distribution.

3. Results

General Information about Participants

The ratio of the participants who have bachelor's degree is 65.5%, the ratio of who have master's or similar degree is 26.5%, and 4.5% of ratio have doctorate and similar degree. Additionally, 3.5% of the participants are either associate professors or professors. The percentage of 40.4% of the male participants is medical doctor, and 34.6% is pharmacist. In addition, 31.1% of the female participants is nurse, while 27.7% is dietician. The distribution of physicians and pharmacists by gender includes a similar number of participants. However, the number of female participants is higher than that of males according to the distribution of nurses and dieticians by gender (Table 1).

Content Validity Level of the Scale

The draft scale which was prepared on the basis of the literature in order to measure the food-drug interaction knowledge levels with 29 items was reviewed by 20 experts in terms of its language and content. After the remarks of the experts, 4 items were removed from the draft (Appendix-1).

Table 1: Distribution of participants by demographic attributes.

Attributes	Male (n:52)	Female (n:148)	Total (n:200)
	Number (%)	Number (%)	Number (%)
Educational Background/Title			
Bachelor	28 (53.9)	103 (69.6)	131 (65.5)
Master	18 (34.6)	35 (23.6)	53 (26.5)
PhD	0 (0)	9 (6.1)	9 (4.5)
Assoc. Prof.	1 (1.9)	1 (0.7)	2 (1)
Prof.	5 (9.6)	0 (0)	5 (2.5)
Occupation			
Medical Doctor	21 (40.4)	29 (19.6)	50 (25)
Nurse	4 (7.7)	46 (31.1)	50 (25)
Dietician	9 (17.3)	41 (27.7)	50 (25)
Pharmacist	18 (34.6)	32 (21.6)	50 (25)

In this study, it was found that the median value of the scale score of all participants was at "good" classification by 13 points. In general, the knowledge level of health professionals is in the range of "moderate" and "good".

Table 2: Median values of the scores depending on occupational groups

Profession	Median	Upper-Lower	χ^2	p
Physician (n=50)	15	6-20	33,745	<0,001
Nurse (n=50)	11	1-16		
Dietician (n=50)	14,5	3-21		
Pharmacist (n=50)	13	4-21		
Total (n=200)	13	1-21		

According to table 2, physicians received the highest score (15); afterwards dieticians (14,5), pharmacists (13) and nurses (11) followed, respectively. The median results of the scale total score

according to the occupations of the participants were statistically significant ($p < 0.001$). Furthermore, the difference between nurses and all other occupational groups was significant based on the comparison between occupational groups ($p < 0.01$).

Item Analysis

Item discrimination (r_j) and item difficulty indexes (p_j) were calculated to determine the validity of the items in the scale.

Item Discrimination Index

It was found out that item discrimination values of the items varied between (-0.83) and 0.585, and the correlation of four items (I5, I12, I15 and I24) with total score was lower than (+0.15) (Table 2). For this reason, these items were removed from the scale. Correlation of the other 21 items with the total score of the scale was within the desired range and significant ($p < 0.01$).

Item Difficulty Index

Item difficulty index values of the 21 acceptable items are given in Table 2. The table shows that item difficulty values of the items vary between 0.20 and 0.96. According to the item difficulty classification, I1, I2 and I19 are very easy. I9, I10, I16, I17, I18, I21, I22, I23 and I24 are easy. I3, I4, I7, I11, I13 and I20 are intermediate. Lastly; I6, I8 and I14 are difficult.

Table 3: Correct answer rates of each item (p_j) and item-total correlation coefficients (r_j)

Item	p_j	r_j	Item	p_j	r_j
I1	0.96	0.306	I14	0.31	0.477
I2	0.81	0.372	I15*	0.73	0.086
I3	0.58	0.429	I16	0.67	0.501
I4	0.54	0.313	I17	0.63	0.466
I5*	0.76	-0.83	I18	0.72	0.422
I6	0.20	0.294	I19	0.86	0.450
I7	0.56	0.417	I20	0.60	0.469
I8	0.38	0.487	I21	0.70	0.479
I9	0.71	0.453	I22	0.79	0.564
I10	0.75	0.300	I23	0.68	0.514
I11	0.40	0.280	I24*	0.82	0.060
I12*	0.82	0.088	I25	0.62	0.585
I13	0.55	0.348			

Reliability Level of the Scale

For reliability analysis of the scale, Cronbach's alpha coefficient was calculated and found to be 0.731. After the determination of the item difficulty index and item discrimination index by means of item analysis and removal of 4 items, reliability of the remaining 21 items were examined again and found to be 0.787. This result showed that the developed scale was more reliable.

Validity and reliability analysis results of the improved scale proved that it was appropriate for the study. In order to evaluate the scale scores, the results were classified by quarter values in 4 levels including low, intermediate, good and very good (Table 3).

Table 4: Classification of the Scale by Scores

Score	Classification
0-5	Low
6-10	Intermediate
11-15	Good
16-21	Very Good

If the number of correct answers is between 0 - 5, participants' knowledge level is low; if 6 - 11, their level is intermediate; if 11 - 15, their level is good, and if 16 - 21, they have a very good knowledge level.

The validity and reliability analysis results showed that the latest version of the scale consisting of 21 items can be used to measure the food-drug interaction knowledge levels of health care providers. The latest version of the scale is available in Appendix-2.

4. Discussion and Conclusion

This study aims to develop a scale to determine food-drug interaction knowledge levels of health care providers. Medical doctors, nurses, dieticians and pharmacists were selected for the study. This study has shown that the scale has an intermediate difficulty according to the item difficulty index. According to the item difficulty and Cronbach's α coefficient, this developed scale is highly feasible to measure the food-drug interaction knowledge levels of health care providers.

Items related to fasting status are better known. However, it seems that the substances related to the effect of high fiber are in the middle or difficult range. The effect of macronutrient content of the meal on drug bioavailability and toxicity is less known. In addition, the effect of the carbohydrate and fat content of the meal is known less than the effect of the protein content. Besides, questions about hypertension treatment, electrolyte balance and mineral metabolism were answered more easily.

Because of very low item discrimination indices, I5, I12, I15 and I24 were removed. These items were asked as reverse question, ironically that may be the reason why these items' discrimination indices were found low.

The interaction of vitamin K with anticoagulants is well known [26, 27]. However, in our study, that's known at an intermediate level. Similar to our study, in Radwan's study (2018), the interaction of monoamine oxidase inhibitor with fermented foods is easily known. Albeit, in Radwan's study (2018) the items about digoxin with high fiber and levodopa with protein-rich food is correctly answered by ~%60 [27], in our study is signed as intermediate based on item difficulty classification.

In many studies, it's demonstrated that the healthcare professionals have inadequate food-drug interaction knowledge [27-29]. In fact, it is reported that none of the participants could properly define drug side effect, including drug interaction, as well [28]. In a study Moinuddin et al. (2018) indicated that medical doctors, pharmacists, nurses, dentists and technicians were not sufficiently aware of the undesirable effects of drugs [30]. Moreover, the knowledge level of nurses about drug treatment errors was found responsible for approximately 10% of patients who had serious health problems due to treatment mistakes [31]. Considering these studies, the health care professionals have inadequate knowledge about food-drug interactions, which confirmed our starting point.

In studies conducted by Benni et al. (2012) and Oğuz et al. (2015), it was shown that the more the graduation level, the better the knowledge [17, 32]. By the way, Hanafi et al. (2014) proved that the knowledge of nurses was raised at the end of the training [33]. Benni et al. (2012) pointed out professors obtained significantly the highest score and the knowledge of graduates and interns was found inadequate [17]. The findings of study by Oğuz et al. (2015) have demonstrated that bachelor-degree nurses had better knowledge than the ones with high school and associate degrees [32]. Likewise, in this study we have found out a positive correlation between the educational background and knowledge levels of the health care providers. It is proved that knowledge level increases in direct proportion to educational background; however, results are not statistically significant ($r=0.175$, $p=0.700$). Consequently, it is noticed that there is a positive correlation between educational background and knowledge level. Therefore, it is important for health professionals to keep their knowledge on food-drug interaction up-to-date in terms of patient health.

Enwerem and Okunji (2015), examined the correlation between the knowledge level of nurses and difference in working period significantly, but the correlation was not linear [34]. In another study, it was found that the food-drug interaction knowledge levels of nurses whose service had a clinical pharmacologist was better than the other nurses who didn't have a pharmacologist in their department [35]. According to the results of our study, there was a negative correlation between the knowledge levels and working period ($r=-0.054$, $p=0.468$). It may be considered that younger professionals have higher scores as their knowledge is current, or professionals have failed to improve themselves during their term of office. This proves that health care professionals must extend and update their professional knowledge through training activities after their graduation.

The fact that the items were not asked in parallel with specialization of physicians is a major limitation for study. Because physicians are specialized with strict boundaries, general questions did not work well for medical doctors.

An assessment instrument about food-drug interaction such as a test, scale, etc. is required to evaluate the knowledge levels of health care providers. These tools should be familiar to health workers by the basic pharmacology and drug metabolism, and will help better understand the nutrient interaction. Although there are studies conducted in Turkey and in the world, there is still a need for a standard scale. For this reason, this scale has been prepared to determine the food-drug interaction knowledge levels of health care providers. Thus, it is possible to measure the knowledge levels of professionals and prevent patients from false treatments by setting training programs, where necessary.

Declaration of Ethical Code

In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.

References

- [1] Pınar, N. 2012. Ülkemizde İlaç Harcamaları. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 19(1), 1-7.
- [2] Sağır, M., Parlakpınar, H. 2014. Akılcı İlaç Kullanımı. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilim Derg, 3(2), 32-35.
- [3] Aydın, B., Gelal, A. Akılcı İlaç Kullanımı: Yaygınlaştırılması ve Tıp Eğitiminin Rolü. 2012. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 26(1), 57-63.
- [4] Li, Z., Vachharajani, N. N., Krishna, R. 2002. On the assessment of effects of food on the pharmacokinetics of drugs in early development. Biopharm Drug Dispos, 23(4), 165-171.
- [5] Boullata, J. I. 2010. An Introduction to Drug-Nutrient Interactions. Ss 3-26. Boullata, J. I., Armenti, V. T., ed. 2010. Handbook of Drug-Nutrient Interactions (2nd ed), Humana Press, Totowa, NJ, 821s.
- [6] Boullata, J. I. 2013. Drug and nutrition interactions: not just food for thought. J Clin Pharm Ther, 38(4), 269-271.
- [7] Santos, C.A., Boullata, J. I. 2005. An Approach to Evaluating Drug-Nutrient Interactions. Pharmacotherapy, 25(12), 1789-1800.
- [8] Boullata, J. I., Hudson, L.M. 2012. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. J Acad Nutr Diet, 112(4), 506-517.
- [9] Aksoy, M. 2016. Makro Besinlerle İlaç Etkileşimi. ss103-134. Aksoy, M., ed. 2016. Beslenme ve İlaç Etkileşimi, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye, 667s.
- [10] Tschanz, C., Stargel, W.W., Thomas, J. A. 1996. Interactions Between Drugs and Nutrients. ss. 1-26. August, J. T., Anders, M. W., Murad, F., Coyle, J. T., ed. 1996. Advances in Pharmacology (vol 35), Academic Press, USA, 394s.
- [11] Conner, K. G. 2013. Drug–Nutrient Interactions. ss. 90-98. Caballero B, ed. 2013. Encyclopedia of Human Nutrition (3rd ed), Academic Press, Waltham, 369s.
- [12] Mintzer, S., Skidmore, C. T., Sperling, M. R. 2012. B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs, Epilepsy Behav, 24(3), 341-344.
- [13] Torkashvand, M., Gholivand, M. B., Taherpour, A. A., Boochani, A., Akhtar, 2017. A. Introduction of a carbon paste electrode based on nickel carbide for investigation of interaction between warfarin and vitamin K1. J Pharm Biomed Anal, 139, 156-164.
- [14] Frankel, E. H. 2003. Drug interactions: Basic concepts. ss.25-32. McCabe, B. J., Frankel, E. H., Wolfe, J. J., ed. 2003. Handbook of Food-Drug Interactions. CRC Press, Boca Raton, FL, 566s.

- [15] Karahan, A., Isik, S. A., Kav, S., Abbasoglu, A. 2015. Oncology nurses awareness of drug interactions. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2(4), 271–275.
- [16] Jarosz, M., Wolnicka, K. 2011. Relations between occurrence of the risk of food-drug interactions and patients' socio-demographic characteristics and selected nutrition habits. *Polish J Food Nutr Sci*, 61(3), 211-218.
- [17] Benni, J. M., Jayanthi, M. K., Tubaki, B. R., Renuka, M. 2012. Knowledge and awareness of food and drug interactions (FDI): a survey among health care professionals. *Int J Pharmacol Clin Sci*, 1(4), 97-105.
- [18] Büyüköztürk, Ş. 2002. Faktör Analizi: Temel Kavramlar ve Ölçek Geliştirmede Kullanımı. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi Dergisi*, 32, 470-483.
- [19] Boullata, J. I., Armenti, V. T. 2010. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. 2nd completely revised and enlarged edition. Humana Press, Totowa, NJ. 818s.
- [20] McCabe, B. J., Frankel, E. H., Wolfe, J.J. 2003. *Handbook of Food-Drug Interactions*. CRC Press, Boca Raton, FL, 566s.
- [21] De Boer, A., Van Hunsel, F., Bast, A. 2015. Adverse food-drug interactions. *Regul Toxicol Pharmacol*, 73(3), 859-865.
- [22] Yurdugül, H. 2005. Ölçek geliştirme çalışmalarında kapsam geçerliği için kapsam geçerlik indekslerinin kullanılması. XIV Ulus Eğitim Bilim Kongresi, 28–30 Eylül, Denizli, 1-6.
- [23] Pekince, P., Dağlıoğlu, H. E. 2017. Sayma İkeleri Testi'nin Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *İlköğretim Online*, 16(2), 765-781.
- [24] Ayvacı, H.Ş., Durmuş, A. 2016. Bir Başarı Testi Geliştirme Çalışması : Isı ve Sıcaklık Başarı Testi Geçerlik ve Güvenirlik Araştırması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg*, 35(1), 87-103.
- [25] Evcili, F., Gölbaşı, Z. 2017. Cinsel Sağlık Bilgi Testi: Geliştirme, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*, (1), 29-33.
- [26] Couris, R. R., Tataronis, G. R., Dallal, G. E., Blumberg, J. B., Dwyer, J. T. 2000. Assessment of Healthcare Professionals' Knowledge About Warfarin-Vitamin K Drug-Nutrient Interactions. *J Am Coll Nutr*, 19(4), 439–45.
- [27] Radwan, A., Sweileh, A., Shraim, W., Hroub, A., Elaraj, J., Shraim, N. 2018. Evaluation of community pharmacists' knowledge and awareness of food–drug interactions in Palestine. *Int J Clin Pharm*, 40(3), 668–75.
- [28] Qassim, S., Metwaly, Z., Shamsain, M., Al Hariri, Y. 2014. Reporting Adverse Drug Reactions: Evaluation of Knowledge, Attitude and Practice among Community Pharmacists in UAE. *IOSR J Pharm*, 4(4), 17-23.
- [29] Balcı Alparslan, G. 2009. P0162 Nurses' Knowledge About Food-Drug Interaction. Paper presented at: 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine, 27-30 May, European Federation of Internal Medicine, 20(1), 59–60.
- [30] Moinuddin, K., Ali, S., Al-Aqqad, A. Q., Salem, S., O., Al-Dossari, M. A., Ananzeh, A. M., Bin Baqar, J. 2018. Knowledge and Attitude of Health-Care Professionals Toward Adverse Drug Reactions Reporting at King Saud Medical City. *J Pharm Bioallied Sci*, 10(1), 29-34.
- [31] Lan, Y-H., Wang, K-WK., Yu, S., Chen, I-J., Wu, H-F., Tang, F-I. 2014. Medication errors in pediatric nursing: Assessment of nurses' knowledge and analysis of the consequences of errors. *Nurse Educ Today*, 34(5), 821-828.
- [32] Oguz, E., Alasehirli, B., Demiryurek, A. T. 2015. Evaluation of the attitudes of the nurses related to rational drug use in Gaziantep University Sahinbey Research and Practice Hospital in Turkey. *Nurse Educ Today*, 35(2), 395-401.
- [33] Hanafi, S., Torkamandi, H., Hayatshahi, A., Gholami, K., Shahmirzadi, N. A., Javadi, M. R. 2014. An educational intervention to improve nurses' knowledge, attitude, and practice toward reporting of adverse drug reactions. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 19(1), 101-106.
- [34] Enwerem, N. M., Okunji, P. 2015. Knowledge, attitudes and awareness of food and drug interactions among nurses with different levels of experience. *International J Nurs*, 2(1), 1–9.

[35] Moradi, Y., Rahmani, A. R., Gholipour, K. H., Mirzaie, R., Samadi, N., Al-Sharaa, S. A. 2016. Nurses' pharmacology knowledge of food-drug interactions in Ayatollah Taleghani Hospital of Orumieh, Iran. J Chem Pharm Sci, 9(3), 1083-1087.

EK

Appendix-1: Draft Scale Form prepared for the Participants

NAME SURNAME: UNIVERSITY:
 OCCUPATION: GRADUATION YEAR:
 GENDER: GRADUATION AGE: Years
 MARITAL STATUS: EMPLOYER:
 TITLE: TOTAL LENGTH OF SERVICE:

Items	True	I do not know	False
1. The fasting status of an individual does not change effectiveness of a drug. (Bireyin aç veya tok olması alınan ilacın etkinliğini değiştirmez)			
2. Some antiulcer drugs, such as sucralfate, should be taken on an empty stomach as they bind to the protein in the nutrients. (Sükralfat gibi antiülser etkili bazı ilaçlar besinlerdeki proteine bağlandığı için açken alınmalıdır)			
3. Energy restricted diets may increase sensitivity of certain stimulant drugs such as amphetamine. (Enerji kısıtlaması yapılan diyetler amfetamin gibi bazı uyarıcı ilaçların duyarlılığını artırabilir)			
4. Taking a lipophilic drug with high fatty food/meal increases toxicity of the drug. (Lipofilik ilaçlar yağ içeriği yüksek besin/öğünle birlikte alındığında ilacın toksisite riski artar)			
5. A high-carbohydrate diet reduces the excretion of certain anti-asthma drugs such as theophylline. (Yüksek karbonhidratlı beslenme Teofilin gibi bazı antiastım ilaçların atılımını azaltır)			
6. Propranolol having antihypertensive effect increases the bioavailability of drugs, if taken with a high-carbohydrate meal. (Antihipertansif etkili Propranolol yüksek karbonhidratlı bir öğünle alındığında ilacın biyoyararlanımı artar)			
7. High fiber diets bind bile and diminish acids, and thus increases excretion of some drugs. (Yüksek posalı diyetler safra asitlerini bağlayıp kaybına neden olarak bazı ilaçların atılımını artırır)			
8. High fiber and pectin foods delay absorption of some drugs such as digoxin. (Yüksek posalı ve yüksek pektinli besinler Digoksin gibi bazı ilaçların emilimini geciktirir)			
9. In general, a protein-poor diet causes a decrease in half-life of drugs and plasma clearance by decreasing albumin levels. (Genel olarak proteinden fakir diyetle beslenme albümin düzeyinin düşmesine neden olarak ilaçların yarılanma ömrünün azalmasına ve plazma klirensinin düşmesine sebep olur)			
10. Due to the components found in its chemical structure, grapefruit juice increases the blood concentration of calcium channel blocker drugs such as Felodipine. (Kimyasal yapısında bulunan bileşenler nedeniyle greyfurt suyu, Felodipin gibi kalsiyum kanal bloker ilaçların kan konsantrasyonunu artırır)			
11. Chemotherapeutic drugs' bioavailability increases with grapefruit juice. (Kemoterapötik ilaçlar greyfurt suyu ile biyoyararlanımı artan ilaçlardan bazılarıdır)			
12. Taking caffeinated drinks with antiosteoporosis drugs containing bisphosphonates at the same time increases the absorption and effectiveness of the drug. (Kafeinli içeceklerin bifosfonatları içeren antiosteoporoz ilaçlarla birlikte alınması ilacın emilimini ve etkinliğini artırır)			
13. Vegetables containing vitamin K such as broccoli, cabbage, spinach, etc. increase the efficacy of warfarin-containing anticoagulant drugs. (K vitamini içeren sebzeler (brokoli, lahanası, ıspanak vb.) Varfarin içeren antikoagülan ilaçların etkinliğini yükseltir)			

14. Taking Parkinson's disease drugs such as Levodopa, Methyldopa with protein-rich foods decreases the absorption of the drug. <i>(Parkinson hastalığında kullanılan Levodopa, Metildopa gibi ilaçlar proteinden zengin besinlerle birlikte alındığında ilacın emilimi azalır)</i>			
15. Some antibiotics such as tetracycline and ciprofloxacin bind to calcium, magnesium, iron and zinc, and increase absorption of both drug and mineral. <i>(Tetrasiklin ve Siprofloksasin gibi bazı antibiyotikler kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko ile bağlanarak hem ilacın hem de mineralin emiliminin artmasına neden olur)</i>			
16. Anticonvulsant drugs such as phenobarbital and phenytoin may disrupt folic acid, vitamin D and vitamin K metabolism. <i>(Fenobarbital ve Fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar folik asit, D vitamini ve K vitamini metabolizmasını bozabilir)</i>			
17. Antacid group drugs such as sodium bicarbonate reduce calcium absorption. <i>(Sodyum bikarbonat gibi antiasit grubu ilaçlar kalsiyum emilimini azaltır)</i>			
18. As antihypertensive drugs containing ACE inhibitors cause hyperkalemia, they should not be consumed with foods rich in potassium such as bananas and green leafy vegetables. <i>(ACE inhibitörleri içeren antihipertansif ilaçlar hiperkalemiye sebep olduğu için muz, yeşil yapraklı sebzeler gibi yüksek potasyum içeren besinlerle birlikte tüketilmemelidir)</i>			
19. Long-term use of steroids adversely affects calcium metabolism. <i>(Uzun süreli steroid kullanımı kalsiyum metabolizmasını olumsuz etkiler)</i>			
20. Cyclosporin-containing immunosuppressive drugs may increase blood pressure by increasing the sodium and water retention in the body. <i>(Siklosporin içeren immünosupresif ilaçlar vücutta sodyum ve su tutumunu artırarak kan basıncı artışına neden olabilir)</i>			
21. Drugs such as thiazides and loop diuretics trigger hypokalemia by increasing potassium excretion. <i>(Tiazid' ler ve Loop diüretikleri gibi ilaçlar potasyum atımını artırarak hipokalemiyi tetikler)</i>			
22. Antacids and proton pump inhibitors adversely affect iron absorption by changing gastric pH. <i>(Antiasitler ve Proton pompa inhibitörleri mide pH' sını değiştirerek demir emilimini olumsuz yönde etkiler)</i>			
23. Monoamine oxidase inhibitors (MAOI) cause a hypertension crisis, if taken with high tyramine-containing foods such as processed and aged cheese, fermented salami, fermented sausage, sausage, chicken and calf liver. <i>(Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) yüksek tiramin içeren besinlerle (işlem görmüş eski peynir çeşitleri, fermente edilmiş salam, sucuk, sosis, tavuk ve dana ciğeri) birlikte alındığında hipertansiyon krizine yol açar)</i>			
24. Statin group antihyperlipidemic drugs increase the absorption of fat-soluble vitamins. <i>(Statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar yağda eriyen vitaminlerin emilimini artırır)</i>			
25. Antidiabetic drugs with metformin active substance negatively affect the absorption of vitamin B12. <i>(Metformin etken maddeli antidiyabetik ilaçlar B₁₂ vitamininin emilimini olumsuz etkiler)</i>			

Items Removed:

- * Half-life and distribution of lipid-soluble drugs are higher than that of water-soluble drugs.
- * High protein diet reduces the half-life of some anti-inflammatory drugs such as Antipyrine.
- * Antituberculosis drugs such as isoniazide inhibit conversion of vitamin B6 to its active form.
- * Corticosteroids such as Prednol, Decort, Deltacortil increase blood glucose levels.
- * Corticosteroids increase urinary nitrogen excretion.

Items Added:

- * Antidiabetic drugs with metformin active substance negatively affect the absorption of vitamin B12.

Appendix-2: Food-Drug Interaction Knowledge Level Scale

NAME SURNAME:
OCCUPATION:
GENDER:
MARITAL STATUS:
TITLE:

UNIVERSITY:
GRADUATION YEAR:
GRADUATION AGE: Years
EMPLOYER:
TOTAL LENGTH OF SERVICE:

Items	True	I do not know	False
1. The fasting status of an individual does not change effectiveness of a drug. (Bireyin aç veya tok olması alınan ilacın etkinliğini değiştirmez)			
2. Some antiulcer drugs, such as sucralfate, should be taken on an empty stomach as they bind to the protein in the nutrients. (Sükralfat gibi antiülser etkili bazı ilaçlar besinlerdeki proteine bağlandığı için açken alınmalıdır)			
3. Energy restricted diets may increase sensitivity of certain stimulant drugs such as amphetamine. (Enerji kısıtlaması yapılan diyetler amfetamin gibi bazı uyarıcı ilaçların duyarlılığını artırabilir)			
4. Taking a lipophilic drug with high fatty food/meal increases toxicity of the drug. (Lipofilik ilaçlar yağ içeriği yüksek besin/öğünle birlikte alındığında ilacın toksisite riski artar)			
5. Propranolol having antihypertensive effect increases the bioavailability of drugs, if taken with a high-carbohydrate meal. (Antihipertansif etkili Propranolol yüksek karbonhidratlı bir öğünle alındığında ilacın biyoyararlanımı artar)			
6. High fiber diets bind bile and diminish acids, and thus increases excretion of some drugs. (Yüksek posalı diyetler safra asitlerini bağlayıp kaybına neden olarak bazı ilaçların atılımını artırır)			
7. High fiber and pectin foods delay absorption of some drugs such as digoxin. (Yüksek posalı ve yüksek pektinli besinler Digoksin gibi bazı ilaçların emilimini geciktirir)			
8. In general, a protein-poor diet causes a decrease in half-life of drugs and plasma clearance by decreasing albumin levels. (Genel olarak proteinden fakir diyetle beslenme albümin düzeyinin düşmesine neden olarak ilaçların yarılanma ömrünün azalmasına ve plazma klirensinin düşmesine sebep olur)			
9. Due to the components found in its chemical structure, grapefruit juice increases the blood concentration of calcium channel blocker drugs such as Felodipine. (Kimyasal yapısında bulunan bileşenler nedeniyle greyfurt suyu, Felodipin gibi kalsiyum kanal bloker ilaçların kan konsantrasyonunu artırır)			
10. Chemotherapeutic drugs' bioavailability increases with grapefruit juice. (Kemoterapötik ilaçlar greyfurt suyu ile biyoyararlanımı artan ilaçlardan bazılarıdır)			
11. Vegetables containing vitamin K such as broccoli, cabbage, spinach, etc. increase the efficacy of warfarin-containing anticoagulant drugs. (K vitamini içeren sebzeler (brokoli, lahanası, ıspanak vb.) Warfarin içeren antikoagülan ilaçların etkinliğini yükseltir)			
12. Taking Parkinson's disease drugs such as Levodopa, Methyldopa with protein-rich foods decreases the absorption of the drug. (Parkinson hastalığında kullanılan Levodopa, Metildopa gibi ilaçlar proteinden zengin besinlerle birlikte alındığında ilacın emilimi azalır)			
13. Anticonvulsant drugs such as phenobarbital and phenytoin may disrupt folic acid, vitamin D and vitamin K metabolism. (Fenobarbital ve Fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar folik asit, D vitamini ve K vitamini metabolizmasını bozabilir)			
14. Antacid group drugs such as sodium bicarbonate reduce calcium absorption. (Sodyum bikarbonat gibi antiasit grubu ilaçlar kalsiyum emilimini azaltır)			
15. As antihypertensive drugs containing ACE inhibitors cause hyperkalemia, they should not be consumed with foods rich in potassium such as bananas and green leafy vegetables.			

(ACE inhibitörleri içeren antihipertansif ilaçlar hiperkalemiye sebep olduğu için muz, yeşil yapraklı sebzeler gibi yüksek potasyum içeren besinlerle birlikte tüketilmemelidir)			
16. Long-term use of steroids adversely affects calcium metabolism. (Uzun süreli steroid kullanımı kalsiyum metabolizmasını olumsuz etkiler)			
17. Cyclosporin-containing immunosuppressive drugs may increase blood pressure by increasing the sodium and water retention in the body. (Siklosporin içeren immünosupresif ilaçlar vücutta sodyum ve su tutumunu artırarak kan basıncı artışına neden olabilir)			
18. Drugs such as thiazides and loop diuretics trigger hypokalemia by increasing potassium excretion. (Tiazid' ler ve Loop diüretikleri gibi ilaçlar potasyum atımını artırarak hipokalemiyi tetikler)			
19. Antacids and proton pump inhibitors adversely affect iron absorption by changing gastric pH. (Antiasitler ve Proton pompa inhibitörleri mide pH' sını değiştirerek demir emilimini olumsuz yönde etkiler)			
20. Monoamine oxidase inhibitors (MAOI) cause a hypertension crisis, if taken with high tyramine-containing foods such as processed and aged cheese, fermented salami, fermented sausage, sausage, chicken and calf liver. (Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) yüksek tiramin içeren besinlerle (işlem görmüş eski peynir çeşitleri, fermente edilmiş salam, sucuk, sosis, tavuk ve dana ciğeri) birlikte alındığında hipertansiyon krizine yol açar)			
21. Antidiabetic drugs with metformin active substance negatively affect the absorption of vitamin B12. (Metformin etken maddeli antidiyabetik ilaçlar B ₁₂ vitamininin emilimini olumsuz etkiler)			

Items Removed:

- * A high-carbohydrate diet reduces the excretion of certain anti-asthma drugs such as theophylline.
 - * Taking caffeine drinks with antiosteoporosis drugs containing bisphosphonates increases the absorption and effectiveness of the drug.
 - * Some antibiotics such as tetracycline and ciprofloxacin bind to calcium, magnesium, iron and zinc, and increase absorption of both drug and mineral.
 - * Statin group antihyperlipidemic drugs increase the absorption of fat-soluble vitamins.
- † Reproduced with the author's own permission

Examination of the Correlation Between Foot Biomechanics, Plantar Pressure and Balance in Adolescent Volleyball Players

Adölesan Voleybol Oyuncularında Ayak Biyomekaniği ve Plantar Basınç ile Denge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ertuğrul DEMİRDEL¹ , Adil AKSU^{2*} 

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between foot biomechanics and pedobarographic evaluation with balance in adolescent male volleyball players.

Method: Total of 36 male athletes of adolescent age (average 16.16±1.52 years) who played volleyball in the youth team of the Halkbank Sports Club were included in the study. Demographic information and physical characteristics (age, height, weight and sports age) of the athletes were recorded. The foot biomechanical evaluation of the athletes was recorded with the navicular drop test, metatarsal width, subtalar joint angle and hallux valgus angle. Balance values were recorded using the Biodex Balance Stability System (Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA). Anterior / Posterior Balance Index, Total Balance Index and Medial / Lateral Balance Index values were recorded. In the evaluation of plantar pressure errors and surface contact errors during walking were recorded using freemed® (Sensor Medica Inc., Rome, Italy) pedobarographic device. The data were evaluated using the SPSS 22.0 package program. The relationship between independent variables with each other was analyzed by Spearman Correlation Analysis. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: As a result of our study, it was found that there was no relationship between foot biomechanical values and balance ($p > 0.05$). When the relationship between the athletes' plantar pressure distribution values and their balance measures was investigated, it was discovered that some pressure distribution values and balance values were related. ($p < 0.05$).

Conclusions: According to the results obtained from the study, it was seen that the plantar pressure was related with balance. We think that it is important to perform foot plantar pressure distribution analysis in terms of both improving the balance performance of athletes and preventing foot injuries. We believe that the training programs to be organized with the applications for the changes in the plantar pressure distribution can be more effective for the athletes.

Keywords: Foot Biomechanics, Adolescent, Postural Control, Volleyball

Alınış / Received: 28.05.2021 Kabul / Accepted: 14.12.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



Ö Z E T

Amaç: Erkek adölesan voleybol oyuncularında ayak biyomekaniği ve plantar basınç dağılımı ile denge arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Materyal-Metod: Çalışmamıza Halkbank Spor Kulübü alt yapılarında voleybol oynayan, adölesan yaşta (ortalama 16,16±1,52 yıl) olan 36 erkek sporcu dahil edildi. Sporcuların demografik bilgileri ve fiziksel özellikleri (yaş, boy, kilo ve spor yaşı) kaydedildi. Sporcuların ayak biyomekaniği değerlendirmesinde navikular düşme miktarı, metatars genişliği, subtalar eklem açısı ve halluks valgus açısı kaydedildi. Denge değerlendirmesinde Biodex Denge Stabilite Sistemi (Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA) kullanıldı. Anterior/Posterior Denge indeksi, Toplam Denge indeksi ve Medial/Lateral Denge indeksi değerleri kaydedildi. Plantar basınç dağılımı değerlendirmesinde, yürüyüş sırasında gerçekleştirilen ağırlık dağılım hataları ve yüzeysel dağılım hataları freemed® (Sensor Medica Inc., Rome, Italy) pedobarografi cihazı kullanılarak kaydedildi. Veriler SPSS 22.0 paket programı ile bağımsız değişkenlerin birbiri ile ilişkisi Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda ayak biyomekanik değerleri ile denge arasında ilişki olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Sporcuların plantar basınç dağılımı değerleriyle denge ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde, bazı basınç dağılım değerleriyle denge değerleri arasında ilişki olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre plantar basınç dağılımının denge ile ilişkili olduğu görüldü. Sporcuların gerek denge performanslarının geliştirilmesi gerekse de ayak yaralanmalarının önlenmesi açısından ayak plantar basınç dağılımı analizlerinin yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayakta meydana gelebilecek plantar basınç dağılım değişikliklerine neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi ve bunlara yönelik uygulamalar ile düzenlenecek antrenman programlarının, sporcular açısından daha etkili olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Ayak Biyomekaniği, Adölesan, Postüral Kontrol, Voleybol



1. Introduction

Volleyball is a sport played as a team, where explosive force is needed, sudden and repeated jumps, spikes and blocking are made. In addition, in counter-team attacks, rapid movements are applied in the short area for effective defense [1]. For these reasons, it is a discipline of sports in which strength, anaerobic strength, agility, speed, balance and proper ground contact should be provided from the sportive performance values of the athletes. Although there is a net between the teams, repetitive jumping activities, impact with a teammate, stepping on the feet of the opposing team athlete, biomechanical disorders and repetitive movements lead to acute and chronic injuries [2-3]. Insufficient sense of foot balance and biomechanical disorders cause athletes to have acute ankle injuries and injuries to the knee, hip and waist regions together with kinetic chain force transfer [3]. For this reason, it is extremely important to have the correct biomechanical alignment of the foot in terms of preventing injuries [3-5].

Ankle and foot joints play an active role during the transportation of body weight and maintaining dynamic and static balance. The movements of these joints in all planes must adapt to the minimal displacement of the center of gravity. This adaptation can only be achieved with normal foot structure and adequate balance [6]. Balance is formed by the smooth and coordinated work of neuromuscular structures with feedback from visual, vestibular and somatosensory structures. Balance in volleyball players has an important place for athletes' game performance and protection from injuries [7]. In terms

of somatosensory aspects, the correct obtaining of the plantar pressure sensation is extremely important for the effective functioning of the somatosensory senses [8].

Biomechanical changes in the foot can alter the plantar pressure distribution of the foot. Changes in foot plantar pressure may also cause changes in foot biomechanics [9]. In changes in foot biomechanical values such as pes planus, pes cavus, congenital deformities of the foot and other lower extremity disorders, pedobarographic measurements are used to guide the recovery of foot health. In addition to this, pedobarographic measurements are widely used to investigate normal foot mechanics [10].

To our knowledge, although biomechanical changes and plantar pressure changes have been investigated, there is no study examining the relationship between balance and plantar pressure on adolescent volleyball athletes. We conducted this study with the hypothesis that changes in foot biomechanics and foot plantar pressures may have an effect on balance. The aim of our study is to examine the relationship between foot biomechanics and plantar pressure distribution with balance in male adolescent volleyball athletes.

2. Material and Method

The study was conducted with the decision of Ankara Yıldırım Beyazıt University Ethics Committee numbered 73 and dated 27.12.2019. The research was carried out according to the Helsinki Declaration. The study was conducted in Halkbank Sports Club training hall.

Participants

Forty-two male athletes aged between 14-18 years who play volleyball in the young team of the professional volleyball team and volunteered for all evaluations were screened for eligibility for the study. Athletes with a history of foot and ankle injuries and any foot deformities in the last six months were not included in the study. In addition, athletes who wanted to quit the study at any point in the evaluations were excluded from the study. Verbal and written information was given to all athletes and their families prior to the evaluations and written and verbal consents of both the athletes and their families were obtained.

Evaluation

Demographic information and physical characteristics; age (years), height (cm), weight (kg), age (years), dominant extremity, history of injuries and existing injuries and surgical operations of athletes were recorded. All the following assessments were performed barefoot.

Foot Biomechanical Evaluation

Hallux Valgus Angle: The angle between the proximal phalanx and the long axes of the 1st metatarsal was measured from the upper dorsal part of the foot with a goniometer and recorded in degrees. The pivot point of the goniometer was placed in the 1st metatarsophalangeal joint; one arm was placed parallel to the 1st metatarsal bone and the other arm was parallel to the proximal phalanx, and the measurement was performed [11].

Navicular Drop Test: The value obtained by subtracting the navicular height measured by weight on the foot while standing from the navicular height measured without weight on the foot in the sitting position was recorded. The navicular tubercle, which was felt by palpation about 2 cm in front of and below the medial malleolus, was marked on their feet while the individuals were sitting in a chair with bare feet, and the distance between them and the floor was recorded. After that, the individual was asked to stand up and the distance between the floor and the navicular tubercle was measured again during weight transfer. The difference between the two measurements was recorded as the amount of navicular drop in centimeter [12].

Metatarsal Width Measurement: The largest distance between the medial and lateral concavities at the metatarsal level was measured with a caliper while the individuals were in an upright position and the values obtained were recorded [13].

Subtalar Joint Angle: Measurement of the subtalar joint angle, the angle between the longitudinal axis of the calcaneus and the vertical midline of the distal 1/3 of the lower leg was measured with a goniometer while the athlete was standing upright. Valgus direction values as a (-) and varus direction values as a (+) were recorded in degrees [14].

Pedobarographic Assessment

Measurement of the foot plantar pressure of the athletes was made with a freemed brand (Sensor Medica Inc., Rome, Italy) pedobarographic device. Static (standing) and dynamic (walking) footpad pressures were measured with this system. The pressure measurement platform of the device includes a sensor area within the general frame of 500x600x20 mm. The device frequency is 400 Hz, pressure range is 0-150 N/cm², connection power is 220/110 volts. Static evaluation was performed by asking not to direct their body weight to a certain side on the platform and to look at a fixed point so that the athletes could focus. The athletes were evaluated while standing on the platform. Dynamic evaluation was measured by walking on the platform. The athletes started walking 5 meters before the platform so that they could walk with normal stepping. The test was repeated when the athletes were standing still on the platform or stepping on the platform incorrectly. Measurements were made three times for both feet. In the dynamic measurement, error rates on the foot plantar pressure and surface area were evaluated. In the static measurement, error rates on anterior-posterior and medial-lateral static stance were assessed [15,16].



Figure 1: Pedobarographic assessment of the foot

Balance Assessment

Test measurements were made with Biodex Balance Systems SD (Biodex Medical Systems, Shirley, NY, 11967-0702, USA) device. Athletic Single Leg protocol was applied to the athletes in both ankles. Before the test, the platform stability of the device was adjusted. Data were recorded while the athletes tried to maintain balance for 20 seconds on one leg, with hands crossed at chest level. Total Balance Index (TSI), Medial-Lateral Balance Index (ML) and Anterior-Posterior Balance Index (AP) scores were recorded. This process was repeated 3 times with 10 seconds rest periods. The test was repeated if they were out of balance and touched the bars on the sides [17].



Figure 2: Balance assessment test

Statistical Analysis

All data were analyzed using The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. To define the tests to be performed on the data obtained in the study, the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk normality tests were used. The data did not show normal distribution. The relationship of independent variables with each other was evaluated using Spearman Correlation Analysis. Statistical significance was taken as $p < 0.05$.

The post-hoc power analysis was performed with the G-power (G * Power, Ver. 3.0.10, Universität Kiel, Germany) program. A total of 36 individuals was determined be adequate to detect statistically significant correlation with the power of over 93.2% ($\alpha = 0.05$, Spearman $\rho = 0.532$).

3. Results

Six of the 42 players in total were excluded from the study because they suffered an ankle injury within the previous six months ($n = 4$) or requested to quit the study ($n = 2$). The study was completed with 36 players. The mean of age, sports age, body height, weight and body mass index (BIM) of the players were 16.16 ± 1.52 years, 4.53 ± 1.23 years, 183.00 ± 10.27 cm, 67.05 ± 12.13 kg and 19.90 ± 2.42 kg/m², respectively. The evaluation results are presented in Table 1.

Table 1. The evaluation results of athletes (n=36)

		Median (IQR)	Minimum	Maximum	
Demographic Features	Age (year)	16.00 (3.00)	14.00	19.00	
	Height (cm)	182.50 (14.00)	162.00	200.00	
	Weight (kg)	67.00 (21.50)	44.00	92.00	
	BMI (kg/m²)	19.96 (3.05)	12.19	24.68	
	Sport Age (year)	4.00 (1.00)	2.00	7.00	
Foot Biomechanical Assessment	Navicular Drop (cm)				
	Dominant	0.70 (0.28)	0.40	1.10	
	Non-dominant	0.70 (0.20)	0.50	1.10	
	Metatars Width (cm)				
	Dominant	10.30 (0.60)	9.40	11.70	
	Non-dominant	10.40 (0.67)	9.50	11.70	
	Hallux Valgus Angle (°)				
	Dominant	7.00 (2.00)	4.00	10.00	
	Non-dominant	7.00 (2.75)	4.00	12.00	
Foot Biomechanical Assessment	Subtalar Angle (°)				
	Dominant	7.00 (2.00)	4.00	10.00	
	Non-dominant	7.00 (2.00)	5.00	10.00	
	Pedobarographic Assessment	Pressure Error (%)			
		Dominant	7.80 (2.97)	4.60	18.00
		Non-dominant	8.80 (2.85)	5.50	14.10
		Surface Error (%)			
		Dominant	6.40 (2.17)	4.10	13.80
		Non-dominant	6.20 (2.80)	1.40	12.60
Pedobarographic Assessment	Static Stance AP (%)	13.00 (11.50)	3.00	25.00	
	Static Stance ML (%)	4.00 (3.00)	1.00	9.00	
	Total Stability Index				
	Dominant	2.10 (0.98)	0.50	4.10	
	Non-dominant	2.15 (0.95)	1.10	3.70	
	Balance Assessment	ML Stability Index			
Dominant		1.35 (0.62)	0.40	2.30	
Non-dominant		1.35 (0.77)	0.90	2.50	
AP Stability Index					
Dominant		1.40 (0.62)	0.30	2.90	
Non-dominant		1.35 (0.77)	0.90	2.50	

IQR: Interquartile Range, BMI: Body Mass Index, AP: Anterior-Posterior, ML: Medial-Lateral

There was no statistical correlation between balance, age and body mass index ($p>0.05$) (Table 2). No significant correlation was found between navicular drop, metatarsal width, subtalar angle, hallux valgus and balance values of the athletes ($p>0.05$) (Table 2). A significant correlation was found between the pedobarographic and the balance values of the athletes; dominant extremity plantar pressure error and surface error ratios and dominant and non-dominant extremity total balance index, dominant extremity medial-lateral balance index, non-dominant extremity anterior-posterior balance index ($p<0.05$) (Table 2). In addition, there was correlation between anterior-posterior static stance value and non-dominant extremity anterior posterior stability index. There was no statistical correlation between the balance and the other pedobarographic values ($p>0.05$).

Table 2. Correlation between the evaluation parameters of the athletes (n=36)

		TSI Dominant t	TSI Non-dominant	MLSI Dominant	MLSI Non-dominant	APSI Dominant	APSI Non-dominant	
	Age	Spearman Rho	-0,032	-0,011	0,038	0,019	0,103	0,001
		p	0,855	0,948	0,824	0,912	0,551	0,997
	BMI	Spearman Rho	0,228	0,238	0,280	0,236	0,217	0,157
		p	0,180	0,163	0,098	0,166	0,203	0,360
	Foot Biomechanical Assessment	Navicular Drop						
		Dominant	Spearman Rho	0,12	0,227	0,101	0,277	-0,016
p			0,484	0,182	0,559	0,102	0,927	0,960
Non-dominant		Spearman Rho	0,151	0,102	0,066	0,191	0,156	-0,059
		p	0,38	0,553	0,702	0,264	0,365	0,731
Metatars Width								
Dominant		Spearman Rho	0,119	0,034	0,043	-0,013	0,115	-0,073
		p	0,49	0,843	0,806	0,941	0,504	0,672
Non-dominant		Spearman Rho	0,096	0,023	0,016	-0,002	0,076	-0,100
		p	0,578	0,895	0,928	0,992	0,659	0,562
Hallux Valgus Angle								
Dominant		Spearman Rho	-0,108	0,069	-0,138	-0,069	-0,035	0,176
		p	0,530	0,689	0,424	0,691	0,841	0,306
Non-dominant		Spearman Rho	-0,048	0,099	-0,095	-0,044	0,042	0,231
		p	0,779	0,568	0,583	0,797	0,809	0,176
Subtalar Angle								
Dominant		Spearman Rho	0,161	0,127	0,232	0,201	0,030	0,030
		p	0,347	0,459	0,173	0,239	0,864	0,861
Non-dominant	Spearman Rho	0,153	0,181	0,141	0,239	0,043	0,05	
	p	0,374	0,292	0,411	0,160	0,802	0,773	
Pedobarographic Assessment	Plantar Pressure Error							
	Dominant	Spearman Rho	0,512	0,451	0,374	0,328	0,251	0,393
		p	0,001	0,006	0,025	0,051	0,14	0,018
	Non-dominant	Spearman Rho	0,226	0,204	0,115	0,111	0,11	0,277
		p	0,185	0,232	0,504	0,519	0,525	0,102
	Surface Area Error							
	Dominant	Spearman Rho	0,405	0,345	0,374	0,28	0,172	0,39
		p	0,014	0,039	0,025	0,098	0,317	0,019
	Non-dominant	Spearman Rho	0,053	0,015	0,004	0,083	-0,065	0,177
		p	0,757	0,932	0,980	0,706	0,706	0,302
	Static Stance AP							
		Spearman Rho	-0,236	-0,299	-0,16	-0,049	-0,261	-0,378
p		0,166	0,076	0,351	0,775	0,124	0,023	
Static Stance ML								
	Spearman Rho	-0,058	0,128	-0,009	0,014	-0,133	0,168	
	p	0,738	0,457	0,959	0,936	0,439	0,327	

TSI: Total Stability Index, MLSI: Medial Lateral Stability Index, APSI: Anterior Posterior Stability Index, BMI: Body Mass Index, AP: Anterior-Posterior, ML: Medial-Lateral

4. Discussion and Conclusion

As a result of our study, which was planned to examine the relationship between foot biomechanics and plantar pressure with balance in male adolescent volleyball players, it was determined that there was no relationship between foot biomechanics and balance, and that the differences in plantar pressure distribution caused some changes in balance.

Considering the studies investigating the relationship between age of athletes; studies indicated that the balance declines with increasing age [18]. Structural and functional declines occur in somatosensory systems with increasing age. These changes are associated with postural instability and falling frequency [19]. We think that we could not observe a relationship between balance and age because we included our study with adolescent athletes. Contrasting results were observed in studies examining the relationship between BMI index and balance. Studies have shown that individuals with increased body mass require more movement to maintain postural balance and balance is adversely affected [20]. However, they could not find a relationship between BMI and balance in their research which they explained to the fact that they evaluated non-obese people [21] In our study, we think that there is no relationship between BMI and balance due to the fact that all of the athletes had improved balance due to training and their BMI values were normal.

Articles examining the relationship between balance and foot biomechanical data are quite limited in the literature. Balance, foot biomechanical values and pedobarographic values were mostly evaluated individually. Aydos et al. reported that volleyball sport did not cause any increase or decrease in the contact areas of the plantar foot. It was observed that the foot contact areas of female volleyball players had similar values with the control group [22]. In our study, it was determined that there were no deviations that would cause any pathology in the athletes' foot biomechanic measurements. Therefore, we believe that it contributes to the development of structures supporting foot biomechanics with a regular training program in athletes.

In our study, no correlation was found between all biomechanical properties of both dominant and non-dominant feet and balance. Harrison et al. showed in their studies conducted on individuals with foot biomechanical disorders have shown that balance values can be associated with biomechanical disorders of the individuals [23]. Karabacak R. evaluated the balance in individuals with and without pes planus and found that the dynamic balance was worse in individuals with pes planus [24]. According to the results of our study, we think that the lack of a correlation between foot biomechanical properties and balance may be due to the fact that the individuals included in our study did not have any foot deformities.

We also found a correlation between some pedobarographic values and balance of the athletes. Linda C. et al. was established by their study, the relationship between foot sole pressure distribution and postural stability. As a result of the study in which 20 individuals were evaluated, it was found that the asymmetry of control of postural stability increased with increasing weight-bearing asymmetry [25]. We think that the reason for this is that the pressure distribution in the plantar area and the correct ground contact may be related to the correct joint alignment and better somatosensory sensory input in the athletes, as well as the improved balance.

When looking at the studies in the literature, making the data of our study with objective evaluation tests increases the value of the study. In addition, the limited number of studies on this subject demonstrates the originality of our study. The limitations of our study are that only volleyball players were included, there were no foot biomechanical disorders and there were no different age groups. The fact that leg length and foot length measurements, which can affect balance and foot pressure, are not taken can be considered as another limitation.

There is a gap in the literature about this subject due to limited studies. The fact that researchers who conduct scientific studies do other studies on this subject will increase the accuracy of the information in the literature.

As a result of this study, we think that while sports physiotherapists and trainers prepare training programs for the team, it will be useful to consider the relationships between balance and pedobarographic values, which are among the effective parameters in improving the performance of volleyball players and protecting them from injuries.

Declaration of Ethical Code

In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.

References

- [1] Turnagöl H.H. Voleybolda Enerji Sistemleri. Voleybol Bilim ve Teknoloji Dergisi. 1994; 2:34-7.
- [2] Fong CM, Blackburn JT, Norcross MF, McGrath M, Padua DA. Ankle-dorsiflexion range of motion and landing biomechanics. Journal of athletic training. 2011;46(1):5-10.
- [3] Kilic O, Maas M, Verhagen E, Zwerver J, Gouttebauge V. Incidence, aetiology and prevention of musculoskeletal injuries in volleyball: A systematic review of the literature. European journal of sport science. 2017;17(6):765-93.
- [4] Bahr R, Lian Ø, Bahr IA. A twofold reduction in the incidence of acute ankle sprains in volleyball after the introduction of an injury prevention program: a prospective cohort study. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 1997;7(3):172-7.
- [5] Moore BD, Drouin J, Gansneder BM, Shultz SJ. The differential effects of fatigue on reflex response timing and amplitude in males and females. Journal of electromyography and kinesiology. 2002;12(5):351-60.
- [6] Fong DT, Chan YY, Mok KM, Yung PS, Chan KM. Understanding acute ankle ligamentous sprain injury in sports. BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation. 2009;1(1):1-4.
- [7] Hrysomallis C. Balance ability and athletic performance. Sports medicine. 2011;41(3):221-32.
- [8] Hertel J. Sensorimotor deficits with ankle sprains and chronic ankle instability. Clinics in sports medicine. 2008;27(3):353-70.
- [9] Riemann BL, Lephart SM. The sensorimotor system, part II: the role of proprioception in motor control and functional joint stability. Journal of athletic training. 2002;37(1):80.
- [10] Hösl M, Böhm H, Oestreich C, Dussa CU, Schäfer C, Döderlein L, Nader S, Fenner V. Self-perceived foot function and pain in children and adolescents with flexible flatfeet—Relationship between dynamic pedobarography and the foot function index. Gait & posture. 2020;77(1):225-30.
- [11] Chi TD, Davitt J, Younger A, Holt S, Sangeorzan BJ. Intra-and inter-observer reliability of the distal metatarsal articular angle in adult hallux valgus. Foot & ankle international. 2002;23(8):722-6.
- [12] Picciano AM, Rowlands MS, Worrell T. Reliability of open and closed kinetic chain subtalar joint neutral positions and navicular drop test. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. 1993;18(4):553-8.
- [13] Morrison SC, Durward BR, Watt GF, Donaldson MD. The intra-rater reliability of anthropometric data collection conducted on the peripubescent foot: A pilot study. The foot. 2005;15(4):180-4.
- [14] Smith-Oricchio K, Harris BA. Interrater reliability of subtalar neutral, calcaneal inversion and eversion. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. 1990;12(1):10-5.
- [15] Atılğan E. Genu rekurvatumlu kadınlarda modifiye edilmiş topuk kamalarının stabiliteye etkisi (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü), İstanbul;2020.
- [16] Romero-Franco, N., et al., Short-term effects of proprioceptive training with unstable platform on athletes' stabilometry. The Journal of Strength & Conditioning Research, 2013;27(8): p. 2189-2197.
- [17] Cachupe WJ, Shifflett B, Kahanov L, Wughalter EH. Reliability of biodex balance system measures. Measurement in physical education and exercise science. 2001;5(2):97-108.
- [18] Khanuja K, Joki J, Bachmann G, ve ark. Gait and balance in the aging population: fall prevention using innovation and technology. Maturitas, 2018;110:51-6.
- [19] Sturnieks DL, St George R, Lord SR. Balance disorders in the elderly. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 2008 Dec 1;38(6):467-78.

- [20] Greve JM, Cuğ M, Dülgeroğlu D, Brech GC, Alonso AC. Relationship between anthropometric factors, gender, and balance under unstable conditions in young adults. *BioMed research international*. 2013 Jan 16;2013.
- [21] Tomruk M, Tomruk MS, Alkan E, Gelecek N. Genç Erişkinlerde Ayak Bileği Hareket açıklığı, Kas Kuvveti ve Denge Arasındaki İlişki. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020 Jun 1;11(2):217-23.
- [22] Aydos L, Uzun A, Kaya M, Kanatlı U, Esen E, Uslu S. The effect of volleyball on the sole contact areas and maximal forces of Female volleyball players. *Homo Sporticus*. 2012;14 (1):5-11.
- [23] Harrison PL, Littlewood C. Relationship between pes planus foot type and postural stability. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*. 2010;4(3):21-4.
- [24] Karabacak, R. "Pes Planusu Olan Adölesanlarda Denge Ve Ayak Basınç Dağılıminin Değerlendirilmesi."(Master's Thesis) Hacettepe University, Ankara; 2020.
- [25] Anker LC, Weerdesteyn V, van Nes IJ, Nienhuis B, Straatman H, Geurts AC. The relation between postural stability and weight distribution in healthy subjects. *Gait & posture*. 2008;27(3):471-7.

Periodontal İnflamasyon Salya, Serum C-Reaktif Protein ve Fetuin-A Düzeylerini Etkiler mi?

Periodontal Inflammation Effect Salivary and Serum C-Reactive Protein and Fetuin-A Levels?

Esra Sinem KEMER DOĞAN^{1*}, Burak DOĞAN¹, Özlem FENTOĞLU²

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.



Ö Z E T

Amaç: Periodontal hastalık konak savunma sistemini etkileyerek immün yanıtı harekete geçirmektedir. İnflamasyon sonucunda çoğunluğu karaciğer tarafından salgılanan pozitif ve negatif akut faz reaktanları açığa çıkmaktadır. Periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükü ölçmek için periodontal inflame yüzey alanı (PİYA) son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı PİYA'nın salya ve serumda pozitif, negatif akut faz reaktanları olan C-reaktif protein (CRP) ve fetuin-A seviyelerine etkilerini incelemektir.

Materyal-Metot: Çalışmaya 47 birey dahil edildi ve periodontal durumlarına göre periodontal olarak sağlıklı (n=15), gingivitis (n=15) ve periodontitis (n=17) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik verileri anket aracılığıyla kaydedildi, periodontal kayıtları alındı, hastalardan salya ve serum örnekleri toplandı. PİYA, periodontal cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama yüzdesi kullanılarak hesaplandı. Salya ve serum örneklerinde CRP ve fetuin-A seviyeleri ELISA ile analiz edildi.

Bulgular: Periodontal parametreler ve PİYA periodontitisli grupta sağlıklı ve gingivitisli gruba göre daha yüksekti. Sağlıklı gruba kıyaslandığında periodontitis grubunda salya CRP daha yüksek, salya ve serum fetuin-A ise daha düşüktü. Periodontitis grubunda gingivitisli gruba kıyasla serum fetuin-A daha düşük, salya CRP daha yüksekti. Uyumlandırılmış çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda PİYA ile salya ve serum fetuin-A'nın negatif, serum CRP'nin ise pozitif ilişkili olduğu belirlendi.

Sonuç: Fetuin-A ve CRP seviyelerinin periodontal hastalık patogenezinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alfa-2-HS-Glikoprotein, C-Reaktif Protein, Fetuinler, Periodontitis

Alınış / Received: 05.10.2021 Kabul / Accepted: 03.01.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Periodontal disease triggers the immune response by affecting the host defence system. Positive and negative acute phase reactants, mostly secreted by liver, are released as a result of inflammation. Periodontal inflamed surface area (PISA) has recently been used to measure the inflammatory load caused by periodontitis. The purpose of this study is to examine the effects of PISA on the levels of positive, negative acute phase reactants C-reactive protein (CRP) and fetuin-A in saliva and serum.

Material-Method: Forty-seven individuals were included in the study and divided into 3 groups according to their periodontal status as periodontal healthy (n=15), gingivitis (n=15), or periodontitis (n=17). Sociodemographics were recorded through a questionnaire, periodontal indices were taken, and saliva and serum samples were collected from patients. PISA was calculated using periodontal probing depth, clinical attachment level, and percentage of bleeding on probing. CRP and fetuin-A levels in saliva and serum samples were analysed by ELISA.

Results: Periodontal parameters and PISA were higher in periodontitis group than healthy and gingivitis group. When compared to healthy group, salivary CRP was higher and salivary and serum fetuin-A was lower in periodontitis group. Serum fetuin-A was lower and salivary CRP was higher in periodontitis group compared to gingivitis group. As a result of the adjusted multivariate linear regression analysis, it was determined that PISA was negatively correlated with salivary and serum fetuin-A, and positively correlated with serum CRP.

Conclusions: Fetuin-A and CRP levels were suggested to be used as a biomarker in periodontal disease pathogenesis.

Keywords: Alpha-2-HS-Glycoprotein, C-Reactive Protein, Fetuins, Periodontitis



1. Giriş

Periodontal patojenler lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar yanıtı etkileyerek periodontal dokuların yıkımında rol oynayan interlekin (IL)-1, prostaglandin (PG)E2 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasına neden olabilmektedir [1]. Ayrıca hepatositik reseptörleri uyarak çeşitli akut faz proteinlerinin (AFP) sentezini indükleyip akut faz yanıtını başlatabilirler [2].

C-reaktif protein (CRP) çeşitli stimulanlar tarafından inflamasyona yanıt olarak karaciğerde üretilen pozitif akut faz reaktanıdır [3]. CRP seviyeleri, iltihaplanma veya doku hasarı durumlarında 24 ila 72 saat içinde hızla yükselmekte ve iltihaplanma veya enfeksiyonun giderilmesinden sonra azalmaktadır [4]. CRP seviyesinin sigara, obezite, trigliserid, diyabet ve periodontal hastalık gibi birçok durumla ilişkili olduğu belirtilmiştir [5]. Yapılan çalışmalarda CRP seviyeleri ile periodontal hastalık şiddeti arasında pozitif ilişki olabileceği rapor edilmiştir [6-9].

Alfa-2-Heremans-Schmid glikoproteini olarak bilinen fetuin-A, çoğunluğu karaciğerden salgılanan dolaşımda bol miktarda bulunan negatif akut faz proteindir [10]. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizmasının düzenlenmesi, insülin direnci, keratinosit migrasyonu ve meme tümörü hücre proliferatif sinyalizasyonu gibi çeşitli normal ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır [11]. Fetuin-A'nın inflamasyon sırasında salgılanan TNF, IL-1, IL-6, interferon gama gibi önemli sitokinler ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [3]. Fetuin-A'nın anti-inflamatuvar özellikleri göz önüne alındığında periodontal hastalıkla ilişkili olabileceği de düşünülmektedir [12-14]. Periodontal hastalıklı bireylerde salya [15], serum [12,14] ve diş eti oluğu sıvısı (DOS) (14) Fetuin-A'nın azaldığı ve periodontal tedavi sonrasında arttığı rapor edilmiştir [13].

Periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükü ölçmek için iltihaplı periodontal doku miktarının belirlenmesi gerekliliği savunulmuş, bu amaçla periodontal inflame yüzey alanını (PİYA) ölçen yeni bir metot geliştirilmiştir [16]. PİYA'nın CRP gibi düşük dereceli sistemik inflamasyon belirteçleri ile de pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir [17]. Çalışmamızda PİYA'nın AFP yanıtını etkileyebileceği hipotez edildi, PİYA ile serum, salya CRP ve fetuin-A seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/148 karar numarasıyla etik onay alındı. Çalışmaya kliniğimize periodontal hastalık nedeniyle rutin tedavi için gelen 47 birey dahil edildi, hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı ve sosyodemografik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, diş fırçalama vb.) verileri anket yardımıyla kaydedildi. Hastalar periodontal durumlarına göre periodontal olarak sağlıklı (n=15), gingivitis (n=15) ve periodontitis (evre II, n=12; evre III, n=5) (n=17) olmak üzere 3 gruba ayrıldı [18,19]. Çalışmamıza 20 yaş altı ve 50 yaş üzerinde olan, 18'den az dişi olan, herhangi bir sistemik hastalığı bulunan ve/veya ilaç kullanan, sigara kullanan, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanan, kemoterapi/radyoterapi alan ve hamilelik/emzirme dönemlerinde bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Periodontal Muayene

Hastalardan plak indeksi (PI) [20], gingival indeks (GI) [21], sondalamada kanama yüzdesi (SKY), periodontal cep derinliği (PCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) UNC-15 sonda kullanılarak ölçüldü. PI ve GI dişlerin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal ve palatinal olmak üzere 4 bölgesinden, PCD, KAS ve SKY ise dişlerin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal, midpalatinal, distopalatinal olmak üzere 6 bölgesinden ölçüldü. Bu ölçümler tamamlandıktan sonra PİYA; PCD, KAS ve SKY değerleri kullanılarak hesaplandı [16].

Serum ve Salya Örneklerinin Alınması

Periodontal muayene öncesinde bir gece açlıktan sonra sabah saatinde uyarılmamış total salya örnekleri toplandı. Hastaların oturur pozisyonda, 10 dakika süresince ve 60 saniyede bir bardak içerisine tükürmeleri istendi [22]. Alınan salya örnekleri 4°C, 4000 g devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatantlar Eppendorf tüp içerisine alınarak - 80°C derecede saklandı. Serum örnekleri ise 8 saat açlık sonrasında antekubital venden alınan kan örneklerinin 3000 rpm 15 dk süresince santrifüjü sonucunda elde edildi. Örnekler Eppendorf tüp içerisine alınarak - 80°C'de saklandı.

Biyokimyasal Verilerin Analizi

Salya ve serum CRP (Katalog no: E1798Hu) ve fetuin-A (Katalog no: E1386Hu) seviyeleri ticari kitler (BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Şangay, Çin) kullanılarak ELISA 5 tekniğiyle üretici firmanın öngördüğü protokole göre ölçüldü. Kitlerin duyarlılıkları sırasıyla 0,13 ng/ml ve 9,52 mg/L olup tespit aralıkları ise sırasıyla 0,3-90 ng/ml ve 20-4000 mg/L olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için paket program kullanıldı (SPSS version 21.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, ABD). Çalışmanın gücü yazılım programı (G*power version 3.1.9.2 for Windows; University of Kiel, Kiel, Almanya) kullanılarak saptandı ve $\alpha=0,05$ seviyesinde güç salya CRP için 1 (effect size=0,804), serum CRP için 0,93 (effect size=0,564), salya fetuin-A için 0,69 (effect size=0,413) ve serum fetuin-A için 1 (effect size=1,372) olarak hesaplandı. Sonuçlar kalitatif veriler için n (%), kantitatif veriler için ortalama±standart hata (SE) olarak verildi. Kalitatif verilerin analizinde Ki-kare testi, kantitatif verilerin analizinde nonparametrik Kruskal-Wallis H analizi yapıldı. Gruplar arası farklılığın tespiti için Bonferroni düzeltmesiyle birlikte Mann-Whitney U testi kullanıldı. Periodontal veriler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığına göre uyumlandırılmış çok değişkenli lineer regresyon analizi ile incelendi. $p<0.05$ istatistiksel olarak farklılık belirlendi.

3. Bulgular

Hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, diş fırçalama sıklığı ve ara yüzey temizliği arasında herhangi bir fark gözlenmezken ($p>0,005$), VKİ, eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığı arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,005$).

Tablo 1. Gruplar arasında sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

Sosyodemografik veriler	Sağlıklı n=15	Gingivitis n=15	Periodontitis n=17	p*
Yaş (yıl)	32,6±8,52	29,93±7,67	33,59±6,74	0,118
Cinsiyet				
Kadın	11 (%31,4)	14 (%40)	10 (%28,6)	0,082
Erkek	4 (%33,3)	1 (%8,3)	7 (%58,3)	
VKİ (kg/m²)	20,71±2,99	21,69±2,03	23,67±1,22	0,003
Eğitim Seviyesi				
İlköğretim	2 (%9,1)	8 (%36,4)	12 (54,5)	
Lise	3 (42,9)	0 (%0)	4 (%57,1)	0,004
Üniversite	6 (46,2)	6 (%46,2)	1 (%7,7)	
Lisansüstü	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	
Gelir Düzeyi (TRY)				
≤1600	1 (%6,3)	3 (%18,8)	12 (%75)	
1600-3200	7 (%43,8)	6 (%37,5)	3 (%18,8)	0,000
3200-4800	5 (%62,5)	1 (%12,5)	2 (%25)	
>4800	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0 (%0)	
Diş Hekimine Gitme Sıklığı				
Hiç	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	
6 ayda 1	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	0,023
Senede 1	3 (%50)	3 (%50)	0 (%0)	
Şikayeti olunca	10 (%33,3)	10 (%33,3)	10 (%33,3)	
Diş Fırçalama				
Aklına geldikçe	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	
Haftada 2-3	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0,766
Günde 1	8 (%30,8)	7 (%26,9)	11 (%42,3)	
Günde 2-3	5 (%29,4)	7 (%41,2)	5 (%29,4)	
Arayüz Temizliği				
Yok	7 (%23,3)	9 (%30)	14 (46,7)	0,104
Var	8 (%47,1)	6 (%35,3)	3 (%17,6)	

*Kantitatif verilerin (ort±SE) analizinde Kruskal-Wallis H testi, kalitatif verilerin (n (%)) analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık ($p<0,05$) koyu olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında periodontal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Periodontal parametrelerin (PI, GI, SKY, PCD, KAS ve PİYA) periodontitisli grupta sağlıklı ve gingivitisli gruba göre daha yüksek seviyede olduğu görüldü ($p<0,005$).

Tablo 2. Gruplar arasında periodontal parametrelerin karşılaştırılması

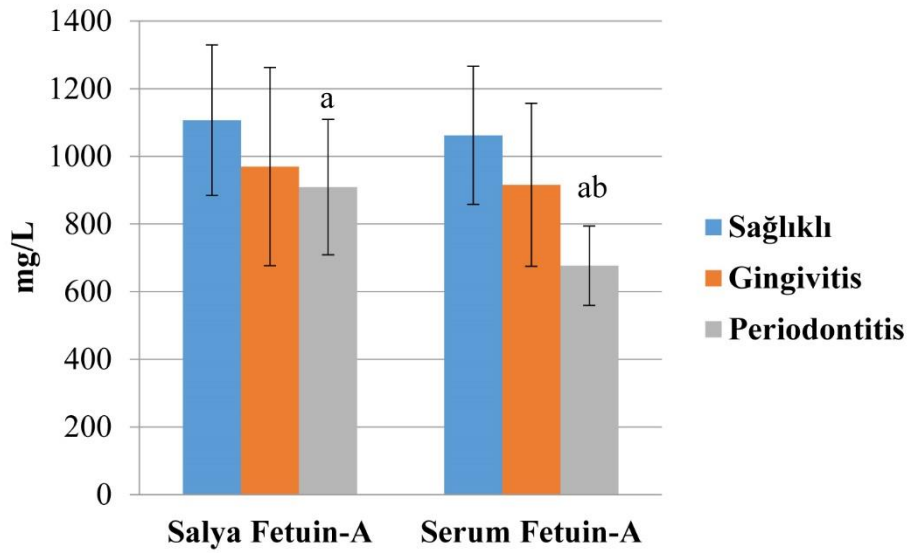
Parametreler	Sağlıklı n=15	Gingivitis n=15	Periodontitis n=17	p*
PI	0,73±0,3	1,25±0,68	1,75±0,5 ^a	0,000
GI	0,65±0,3	1,24±0,59 ^a	1,77±0,52 ^a	0,000
SKY (%)	5,69±4,26	39,33±25,46 ^a	59,24±23,63 ^{ab}	0,000
PCD (mm)	1,74±0,62	1,97±0,43	3,48±0,7 ^{ab}	0,000
KAS (mm)	1,74±0,62	1,98±0,43	3,63±0,68 ^{ab}	0,000
PIYA (mm ²)	69,78±36,85	495,8±183,1 ^a	1013,56±315,8 ^{ab}	0,000

*Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır.

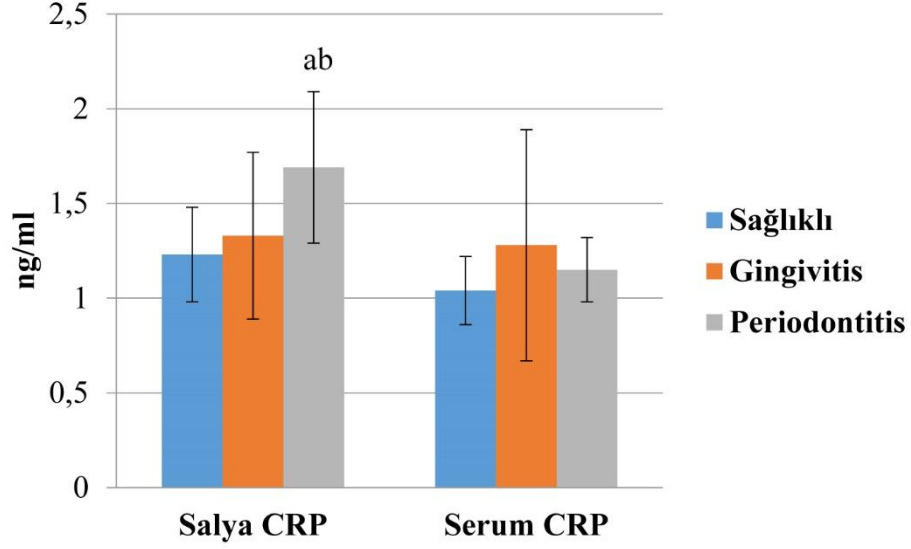
^aSağlıklı grupla karşılaştırılmıştır (p<0,05 Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi)

^bGingivitis grupla karşılaştırılmıştır (p<0,05 Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi)
İstatistiksel anlamlılık (p<0,05) koyu olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Şekil 1 ve 2'de gösterildi. Sağlıklı grupla kıyaslandığında periodontitis grubunda salya ve serum fetuin-A seviyelerinin daha düşük, salya CRP seviyelerinin ise daha yüksek seviyede olduğu saptandı (p<0,005).



Şekil 1: Salya ve serum fetuin-A seviyelerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları. a Sağlıklı grupla karşılaştırıldı. B Gingivitis grupla karşılaştırıldı.



Şekil 2: Salya ve serum CRP seviyelerinin gruplar arasındaki karşılaştırmaları. a Sağlıklı grupla karşılaştırıldı. B Gingivitis grupla karşılaştırıldı.

Biyokimyasal belirteçler ve periodontal parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 3'de gösterildi. Serum fetuin-A ile bütün periodontal parametreler arasında negatif ilişki görülürken salya fetuin-A ile sadece PİYA arasında negatif ilişki belirlendi. Salya ve serum CRP seviyeleri ile GI, PCD ve KAS arasında pozitif ilişki saptandı. Ayrıca salya CRP ile SKY arasında ve serum CRP ile PI ve PİYA arasında pozitif ilişkiler izlendi.

Tablo 3. Biyokimyasal belirteçler ve periodontal parametreler arasındaki çok değişkenli lineer regresyon analizi (β^* (95% CI))^a

Bağımlı değişkenler	Salya Fetuin A	Serum Fetuin A	Salya CRP	Serum CRP
PI	-0,117 (-0,001-0,000)	-0,292 (-0,002-0,000)	0,220 (-0,056-0,753)	0,291 (0,098-0,916)
GI	-0,167 (-0,001-0,000)	-0,466 (-0,002- -0,001)	0,299 (0,078-0,870)	0,303 (0,118-0,940)
SKY	-0,074 (-0,043-0,025)	-0,385 (-0,082- -0,011)	0,276 (0,410-39,327)	0,239 (-1,673-39,436)
PCD	-0,181 (-0,002-0,000)	-0,346 (-0,002-0,000)	0,273 (0,082-1,213)	0,294 (0,186-1,347)
KAS	-0,181 (-0,002-0,000)	-0,361 (-0,003-0,000)	0,247 (0,020-1,215)	0,291 (0,192-1,407)
PİYA	-0,318 (-1,005- -0,140)	-0,411 (-1,210- -0,272)	0,170 (-89,188-454,954)	0,308 (96,311-631,439)

*Standardize β coefficient değeri, prediktör değişkenlerdeki (salya ve serum CRP ve Fetuin A) her birimlik artışta bağımlı değişkenlerde (PI, GI, BOP, PD, CAL ve PİYA) görülen değişimi göstermektedir.

^aVKİ, eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığına göre uyumlandırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık ($p < 0,05$) koyu olarak gösterilmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

Periodontitisin yıkım sürecinde gingival inflamasyonla birlikte TNF- α , α -2 makroglobulin, α 1 antitripsin gibi çeşitli AFP'leri içeren proinflamatuvar sitokin ve mediyatörler artmaktadır [3]. AFP'ler serum konsantrasyonlarına göre geleneksel olarak pozitif ve negatif olarak kategorize edilirler [23]. İnflamasyon sırasında serumda pozitif AFP'lerin arttığı ve negatif AFP'lerin azaldığı görülmektedir. Bu

nedenle, AFP ölçümleri, hastalık aktivitesi ve durgunluk dönemlerini işaretleyerek, periodontal sağlık ve hastalık için potansiyel tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak işlev görmelerini sağlamaktadır [24]. Yeni akut faz proteinlerinin keşfi ile birlikte özellikle periodontal hastalıkla olan ilişkileri de araştırılmaya başlanmıştır [13]. Bu nedenle çalışmamızda daha önceden değerlendirilmeyen salya ve serum fetuin-A seviyeleri ile PİYA arasındaki ilişkiyi değerlendirerek periodontal hastalık patogenezinde yeni bir belirtecin rolü ortaya konulmaya çalışıldı.

Periodontitis teşhisi için yapılan çalışmaların bazılarında DOS'un [25] bazılarında ise salyanın [26] daha kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Birçok kanıt periodontitis teşhisi için DOS'un kullanılması gerektiğini savunsa da örnekleme için özel bir tekniğe ihtiyaç duyulması gibi bir dezavantajı mevcuttur. Ayrıca dentisyonun tüm alanlarından DOS toplamak oldukça zor bir işlemdir. Buna karşın salya toplamak DOS toplamaya kıyasla oldukça kolay, invaziv olmayan, ucuz, daha az maliyetli ve daha az zaman alan bir yöntemdir [27]. Periodontal hastalığın lokal ve sistemik etkilerini incelemek amacıyla çalışmamızda salya ve serum örnekleri alındı.

Patojenik mikroorganizmaları barındırabilen periodontal cep varlığının konak yanıtını başlatabileceği ve sistemik bir etki ortaya çıkarabileceğini gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur [28]. İltihaplı doku miktarı ne kadar büyükse, bakteriyemi, sistemik inflamatuvar yanıt veya çapraz reaktiviteye neden olan periodontitis olasılığının da o kadar fazla olabileceği gösterilmiştir [16]. Dolayısıyla periodontitisin total inflamatuvar yükünü gösteren bir skorun gerekliliği fikri ortaya atılmış ve Nesse et al. [16] tarafından periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ve PİYA tanımlanmıştır. PEYA, periodontal cep epitelinin tüm yüzey alanını gösterirken, PİYA periodontitisin neden olduğu inflamatuvar yük ve kanayan cep epitelinin yüzey alanını yansıtmaktadır. PİYA kullanılarak periodontal inflamasyonun bireysel bir değere dönüştürülmesinin diş hekimliği uzmanlık alanları dışındaki sağlık çalışanları ile de iletişimi kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda PİYA periodontal tıp alanında birçok çalışmada kullanım alanı bulmaktadır [29,30]. CRP'nin sistemik inflamasyonun önemli bir belirteci olarak kabul edilebileceği ve esas olarak karaciğerdeki hepatositler tarafından inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak sentezlenmesine rağmen arteriyel doku tarafından da lokal olarak üretilebildiği öne sürülmüştür [31]. Periodontal hastalık sırasında oluşan inflamatuvar durumun akut faz yanıtı proteini olan CRP seviyelerini arttırdığı rapor edilmiştir [9]. Periodontal hastalığın CRP seviyelerini ya periodontal cep içerisinde bulunan patojenlerin dolaşıma katılarak immün yanıtı tetiklemeyle ya da periodontal hastalığın kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle bütün vücutta inflamatuvar yanıtı alevlendirerek serum CRP seviyelerini arttırmasıyla etkilediği hipotez edilmektedir [32]. Çalışmamızda salya CRP düzeylerinin evre II ve III periodontitisli grupta sağlıklı ve gingivitisli gruba kıyasla arttığı görülmektedir. Ayrıca diğer faktörler uyumlandırıldıktan sonra salya CRP seviyeleri ile GI, SKY, PCD ve KAS arasında ve serum CRP seviyeleri ile PI, GI, PCD ve KAS arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi. Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra evre III ve IV generalize periodontitis hastalarında periodontitis olmayan, lokalize periodontitis olan ya da evre I ve II periodontitis olan hastalara kıyasla yüksek duyarlı CRP (hsCRP) seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği ortaya konulmuştur [6]. Benzer şekilde Al-Zahrani ve Alghamdi [7] serum CRP seviyesinin periodontal indekslerle pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Önceki meta-analiz sonuçları da CRP seviyesinin periodontitisle uyumlu olarak arttığı ve periodontal tedavi sonrasında azaldığını belirtmektedir [8]. Hem salya hem de serum CRP seviyelerinin karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra GI, PCD ve KAS ile pozitif korelasyon göstermesi iki hipoteze de katkı sağlar niteliktedir.

PİYA ve CRP seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, diğer faktörler uyumlandırıldıktan sonra PİYA ve hsCRP seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunduğu (risk ratio=1,77) rapor edilmiştir [33]. Benzer şekilde karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra PİYA>490,56 mm² olan bireylerde 5 mg/L ve üzeri hsCRP olma ihtimalinin 3,26 kat arttığı rapor edilmiştir [6]. Çalışmamızda VKİ, eğitim seviyesi, gelir düzeyi ve diş hekimine gitme sıklığına göre uyumlandırılmış çok değişkenli lineer regresyon analizine göre serum CRP seviyeleri ile PİYA arasında ortaya çıkan pozitif korelasyon, periodontal inflamasyonun sistemik akut faz yanıtını arttırabileceğini gösteren literatürü destekler niteliktedir.

Fetuin-A karaciğer ve adipoz dokudan salgılanan, birçok sistemik hastalık [11] ve son zamanlarda periodontal hastalıkla da [13] ilişkilendirilen negatif akut faz proteindir. Fetuin-A dönüştürücü büyüme faktörü β ve insülin reseptör tirozin kinaz ile ilişkili bazı patolojik yolları inhibe ederek inflamasyonu azaltmaktadır [3]. Hastalık şiddeti arttıkça serum konsantrasyonu azaldığından anti-inflamatuvar rolü olduğu düşünülmektedir [13].

Çalışmamızda, salya ve serum fetuin-A seviyesinin periodontitisli grupta azaldığı saptandı. Ersin Kalkan et al. [15] periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla salya fetuin-A seviyesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Turer et al. [14] gingivitisli ve periodontitisli bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha düşük fetuin-A seviyesi olduğunu rapor etmişlerdir. Furugen et al. [12] periodontal yıkımın artması ile serum fetuin-A seviyelerinde önemli bir düşüş olduğunu belirtmişler, fetuin-A'nın periodontitiste potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde evre II ve III periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkilerinin incelendiği yakın tarihli bir çalışmada periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla salya ve serum fetuin-A seviyelerinin daha düşük seviyede olduğu ve periodontal tedavi sonrasında anlamlı derecede yükseldiği rapor edilmiştir [13].

Çalışmamızda karıştırıcı faktörler uyumlandırıldıktan sonra serum fetuin-A seviyeleri ile PI, GI, SKY, PCD ve KAS arasında negatif korelasyon tespit edildi. Fetuin-A dönüştürücü büyüme faktörü ve kemik morfojenik proteini düzenleyerek güçlü osteojenik özellik gösterebilmektedir [34]. Fetuin-A'nın tedavisinin murin kalvaria osteoliz modelinde kemik rezorpsiyonu üzerinde koruyucu etkisinin olabileceği de gösterilmiştir [35]. Daha önce yapılan çalışmalar ve çalışma sonuçlarımız ışığında fetuin-A'nın periodontal hastalığın ilerleyişini ve periodontal doku yıkımının derecesini yansıtabileceği, düşük fetuin-A seviyesinin alveoler kemik rezorpsiyonunu ile de ilişkili olabileceği söylenebilir.

Literatürde fetuin-A seviyeleri ile PİYA arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda uyumlandırılmış regresyon analizi sonucunda hem salya hem de serum fetuin-A seviyeleri ile PİYA arasında negatif korelasyon görüldü. Ayrıca salya fetuin-A seviyesi ile periodontal parametrelerden sadece PİYA arasında negatif korelasyon tespit edilmesi, PİYA'nın periodontal hastalık sistemik durum arasındaki ilişkide hem lokal hem de sistemik açıdan önemli bir belirteç olarak kullanılabilmesi fikrini güçlendirmektedir. Diğer taraftan serum fetuin-A seviyeleri ile bütün periodontal parametreler arasında görülen negatif korelasyonlar, periodontal hastalık patogenezi üzerine yapılacak çalışmalarda fetuin-A'nın göz önünde bulundurulması gereken potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Kesitsel çalışma dizaynı neden-sonuç ilişkisinin ortaya koymamızı engellemektedir. Katı dahil etme kriterleri nedeniyle örnek sayısının az olması ve periodontitis grubunun sadece evre II ve III bireylerden oluşması, hastalık derecelerine göre sonuçları kategorize edememize neden oldu. Periodontal hastalığın lokal inflamatuvar yanıtıyla ilişkili daha değerli bilgiler verebilecek olan DOS örneklerinin toplanamaması bir diğer limitasyondur. Çalışma sonuçlarımıza göre periodontal hastalık şiddeti akut faz yanıtını etkilemekte, düşük salya ve serum fetuin-A seviyeleri ve yüksek serum CRP seviyeleri PİYA ile pozitif korelasyon göstermektedir. Fetuin-A ile PİYA arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulması için periodontal tedavinin yapıldığı, uzun dönem ve geniş popülasyonlu kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.M.094 proje numarasıyla desteklenmiştir. Biyokimyasal analizdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nizami Duran'a teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

[1] Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol Res. 1991;26(3 Pt 2):230-42.

[2] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today. 1994;15(2):74-80.

[3] Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontol 2000. 2000;23:19-49.

- [4] Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. [Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections]. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(6):1488-94.
- [5] Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragao Farias NS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol*. 2011;82(7):969-78.
- [6] Schoffer C, Oliveira LM, Santi SS, Antoniazzi RP, Zanatta FB. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with endstage renal disease. *J Periodontol*. 2021;92(6):793-802.
- [7] Al-Zahrani MS, Alghamdi HS. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein level in obese and normal-weight women affected with chronic periodontitis. *Saudi Med J*. 2012;33(3):309-14.
- [8] Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(4):277-90.
- [9] Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(7):ZE21-4.
- [10] Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*. 2003;376(Pt 1):135-45.
- [11] Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011;5(2):124-46.
- [12] Furugen R, Kawasaki K, Kitamura M, Maeda T, Saito T, Hayashida H. Association of low fetuin-A levels with periodontitis in community-dwelling adults. *J Oral Sci*. 2020;62(1):67-9.
- [13] Nair S, Nisha KJ. Evaluation of the effect of scaling and root planing on salivary and serum fetuin-A levels in patients with stages II and III periodontitis. *J Periodontol*. 2021.
- [14] Turer CC, Balli U, Guven B. Fetuin-A, serum amyloid A and tumor necrosis factor alpha levels in periodontal health and disease. *Oral Dis*. 2017;23(3):379-86.
- [15] Ersin Kalkan R, Ongoz Dede F, Gokmenoglu C, Kara C. Salivary fetuin-A, S100A12, and high-sensitivity C-reactive protein levels in periodontal diseases. *Oral Dis*. 2018;24(8):1554-61.
- [16] Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):668-73.
- [17] Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, Agustina D, et al. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Investig*. 2012;16(4):1237-42.
- [18] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-S82.
- [19] Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S74-S84.
- [20] Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
- [21] Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*. 1963;21(6):533-51.
- [22] Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694(1):72-7.
- [23] Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*. 2012;12(5):625-33.
- [24] Archana V, Ambili R, Nisha KJ, Seba A, Preeja C. Acute-phase reactants in periodontal disease: current concepts and future implications. *J Investig Clin Dent*. 2015;6(2):108-17.
- [25] Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021;26(5).

- [26] Buzalaf MAR, Ortiz AC, Carvalho TS, Fideles SOM, Araujo TT, Moraes SM, et al. Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(5):543-55.
- [27] Nomura Y, Tamaki Y, Tanaka T, Arakawa H, Tsurumoto A, Kirimura K, et al. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests. *J Oral Sci.* 2006;48(4):177-83.
- [28] Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74(5):610-5.
- [29] Leira Y, Rodriguez-Yanez M, Arias S, Lopez-Dequid I, Campos F, Sobrino T, et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct. *J Periodontol.* 2019;90(5):465-74.
- [30] Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, et al. Doseresponse relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol.* 2009;36(4):295-300.
- [31] Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney International.* 2000;58:S96-S103.
- [32] Schulz S, Ludike H, Lierath M, Schlitt A, Werdan K, Hofmann B, et al. C-reactive protein levels and genetic variants of CRP as prognostic markers for combined cardiovascular endpoint (cardiovascular death, death from stroke, myocardial infarction, and stroke/TIA). *Cytokine.* 2016;88:71-6.
- [33] Miki K, Kitamura M, Hatta K, Kamide K, Gondo Y, Yamashita M, et al. Periodontal inflamed surface area is associated with hs-CRP in septuagenarian Japanese adults in crosssectional findings from the SONIC study. *Sci Rep.* 2021;11(1):14436.
- [34] Szweras M, Liu D, Partridge EA, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, et al. alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling. *J Biol Chem.* 2002;277(22):19991-7.
- [35] Jablonski H, Polan C, Wedemeyer C, Hilken G, Schlepper R, Bachmann HS, et al. A single intraperitoneal injection of bovine fetuin-A attenuates bone resorption in a murine calvarial model of particle-induced osteolysis. *Bone.* 2017;105:262-8.

Büyük Azı-Keser Diş Hipomineralizasyonunun Tedavi Başarısı Üzerine Deproteinizasyon İşleminin ve Farklı Adeziv Sistemlerin Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Deproteinization Procedure and Different Adhesive Systems on Treatment Success of Molar Incisor Hypomineralization

Canan AKDİK¹ , Derya CEYHAN^{2*} 

¹ Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği (Özel), Antalya, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Amaç: Bu çalışmanın amacı, çocuk hastalarda, dişin mine tabakasında inorganik içerik ve mineralizasyon yetersizliği nedeniyle oluşan büyük azı-keser diş hipomineralizasyonunun (BAKH) tedavi başarısı üzerine, deproteinizasyon işleminin ve farklı adeziv sistemlerin etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Kliniğimize başvuran ve onamı alınan hastalardan, 7-10 yaş aralığındaki, orta derecede BAKH saptanan 102'sinde, deproteinizasyon ajanı ve self-etch veya total-etch adeziv sistem kullanımına bağlı olarak 4 grup (Grup 1: NaOCl+Clearfil SE Bond+Filtek Z250, Grup 2: Clearfil SE Bond+Filtek Z250, Grup 3: NaOCl+Fosforik Asit+Prime&Bond NT+Filtek Z250, Grup 4: Fosforik Asit+Prime&Bond NT+Filtek Z250) oluşturularak restorasyonlar yapıldı. Deproteinizasyon işlemi, %5'lik NaOCl ile sağlandı. Hastalar, modifiye USPHS kriterleri ile klinik olarak değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi; $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Restorasyonlarda, 12 ay sonunda; anatomik form, renk uyumu, yüzey düzgünlüğü ve restorasyon sonrası duyarlılık kriterlerinde başarısızlığa rastlanmadı. Kenar bütünlüğü ve kenar renklenmesi kriterlerinde, en fazla başarı Grup 3'te gözlemlendi ($p<0,05$). Sekonder çürük kriterlerinde, Grup 1, 2 ve 3'te tüm restorasyonların başarılı olduğu, Grup 4'te ise 4 restorasyonda başarısızlık olduğu görüldü ($p>0,05$). Hipomineralize dişlerin tedavisinde, en başarılı grubun, deproteinizasyon işlemi ve total-etch adeziv sistem uygulanan Grup 3 olduğu anlaşıldı ($p<0,05$).

Sonuç: BAKH tedavisinde, deproteinizasyon ve total-etch adeziv sistemlerdeki asit uygulamasının birlikte kullanımı, başarıyı arttırmaktadır. Konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adezyon, büyük azı-keser diş hipomineralizasyonu, çocuk diş hekimliği, deproteinizasyon, USPHS kriterleri

Alınış / Received: 09.11.2021 Kabul / Accepted: 21.03.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of deproteinization procedure and different adhesive systems on treatment success of molar incisor hypomineralization (MIH) caused by inorganic content and mineralization deficiency in the enamel layer of the tooth in pediatric patients.

Materials and Methods: One hundred and two patients who had moderate MIH and were between 7-10 years of age were selected among the patients who applied to our clinic and whose consent was obtained. In these patients, four groups (Group 1:NaOCl+Clearfil SE Bond+Filtek Z250; Group 2:Clearfil SE Bond+Filtek Z250; Group 3:NaOCl+Phosphoric Acid+Prime&Bond NT+Filtek Z250; Group 4:Phosphoric Acid+Prime&Bond NT+Filtek Z250) were created depending on the use of deproteinization agent and self-etch or total-etch adhesive system and restorations were performed. Deproteinization was provided by 5% NaOCl. The patients were evaluated clinically using the modified USPHS criteria. Data were analyzed statistically; $p<0.05$ was considered significant.

Results: In restorations, at the end of 12 months; there was no failure in anatomical form, color match, surface roughness and postoperative sensitivity criteria. In terms of marginal adaptation and marginal discoloration, the highest success was observed in Group 3 ($p<0.05$). All restorations were found to be successful in Groups 1, 2 and 3 while 4 restorations were unsuccessful in Group 4 for secondary caries criteria ($p>0.05$). Group 3 with deproteinization and total-etch adhesive system was found to be the most successful group in the treatment of hypomineralized teeth ($p<0.05$).

Conclusion: The combined use of deproteinization and acid application of total-etch adhesive systems increases the success in the treatment of MIH. More studies on the subject are needed.

Keywords: Adhesion, molar incisor hypomineralization, pediatric dentistry, deproteinization, USPHS criteria



1. Giriş

Diş minesinin oluşumundan sorumlu olan ameloblastların küçük fizyolojik değişiklikler de dahil tüm çevresel faktörlere duyarlı olmasından dolayı mine yapısında madde miktarında azalma ile karakterize kantitatif defekt olan hipoplaziler ve mineralizasyonun tamamlanmadığı kalitatif defekt olan hipomineralizasyonlar ortaya çıkmaktadır [1,2]. Bir veya birden fazla daimi birinci büyük azı diş ile birlikte sıklıkla daimi keser dişlerin de etkilenebildiği, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, sistemik kaynaklı hipomineralizasyon, büyük azı-keser diş hipomineralizasyonu (BAKH) olarak tanımlanmaktadır [3]. Etkilenen dişin rengi kireç beyazı, kremi veya sarı-kahverengi olup mine kalınlığı normal, yüzeyi pürüzsüz olmakla birlikte alt yüzey yumuşak ve gözeneklidir [4]. Mine dokusunda inorganik içerik ve mineralizasyon yetersizliğine bağlı olarak belirgin opasite, madde kaybı, atipik restorasyonlar ve sürme anormalliklerinin karakteristik özellikler olduğu bildirilmiştir [5].

Sürme sonrası yıkım, hassasiyet sorunu, lokal anesteziklerin etkinliğinin yetersizliği, başarısız restoratif tedaviler, estetik beklenti, diş hekimi korkusu, tedavilerin maliyeti ve bu faktörlerin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, BAKH; hastalar, ebeveynler ve diş hekimleri için zorlu bir durum haline gelmektedir [6]. Hipomineralizasyonlu dişlerin uzun ömürlü olmadığı ve uygulanan tedavilerin de yeterince başarılı olmadığı görülmektedir. Restoratif materyallerin yumuşak ve hipomineralize mine yüzeyine adezyonunun düşük olduğu, bu nedenle, restorasyonların erken kaybı ve sekonder çürük gelişimi riskinin, sağlıklı dişlere oranla, daha yüksek olduğu bildirilmiştir [7,8]. Özellikle,

artmış protein içeriği, bağlantıyı etkileyen esas faktördür [9] ve bağlantı gücünü arttırmak için adeziv sistemler uygulanmadan önce deproteinize edici ajanların kullanılmasının, yüksek protein içeriğini denatüre ederek mine-rezin adezyonunu arttırdığı bildirilmiştir [10,11].

Günümüzde, hipomineralizasyonlu dişlerin tedavisi için uygulanan restoratif teknikler ile bu durumlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik başarısızlığın önüne geçilemediği anlaşılmaktadır. BAKH tablosunda, yapılan çalışmaların çoğu, görülme sıklığı ve etiyolojik faktörler üzerinedir. Bu dişlerin tedavisine uygun yöntem ve materyal seçimi ile ilgili klinik kararları kolaylaştırmak için sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır ve uygulanan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, çocuklarda BAKH tablosu bulunan dişlere uygulanan deproteinizasyon işleminin ve farklı adeziv sistemlerin, tedavi başarısına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışma için, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan (126 sayılı karar) izin alındı.

2.1.Çalışma Populasyonunun Belirlenmesi

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'ne başvuran, ebeveynlerinden ve kendilerinden çalışma için onam/onay alınan ve BAKH tanısı alan, klinik ve gerekli ise radyografik muayenesi yapılmış hastalardan 57 kız ve 45 erkek olmak üzere 102 hasta seçildi. BAKH tablosuna sık rastlanmaması nedeni ile çalışma takvimi doğrultusunda kliniğimize başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan tüm BAKH olguları bu çalışmaya dahil edildi. BAKH bulunan hastaların ve dişlerin dahil edilmesinde şu kriterler göz önüne alındı:

BAKH Bulunan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

- 7-10 yaş grubunda olması,
- Frankl davranış skalasında 3 veya 4 skoruna sahip olması [12],
- Herhangi bir ilaca veya restoratif materyale karşı alerji hikayesinin olmaması,
- Herhangi bir kötü alışkanlığının olmaması,
- Çalışma süresince kontrollere düzenli bir şekilde gelmeyi kabul etmesi.

BAKH Bulunan Hastaların Dişlerinin Dahil Edilme Kriterleri

- Birinci büyük azı dişlerindeki defektlerin derecesinin Mathu-Muju ve Wright'ın yaptığı sınıflamaya göre orta derecede olması [13],
- Birinci büyük azı dişlerinin klinik değerlendirmesinde, Ekstrand'ın çürük kriterlerine göre 4 seviyesinde çürük bulunması [14],
- Spontan ağrı, perküsyon ve palpasyon duyarlılığının bulunmaması,
- Kapanış bozukluğunun olmaması.

2.2.Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Deproteinizasyon ajanı ve self-etch veya total-etch adeziv sistem kullanımına bağlı olarak gruplar oluşturuldu. Hastaların restorasyon yapılacak hipomineralizasyonlu dişleri, deproteinizasyon ajanı [%5'lik sodyum hipoklorit (NaOCl)] ve self-etch (Clearfil SE Bond) veya total-etch (Fosforik Asit+Prime Bond NT) adeziv sistem kullanımına bağlı olarak oluşturulan 4 gruba randomizasyon yöntemi ile dağıtıldı: Grup 1:NaOCl+Clearfil SE Bond+Kompozit, Grup 2:Clearfil SE Bond+Kompozit, Grup 3:NaOCl+Fosforik Asit+Prime Bond NT+Kompozit ve Grup 4:Fosforik Asit+Prime Bond NT+Kompozit. Randomizasyon yönteminde, hastalara geliş sıralarına göre sıra numarası verildikten sonra gruplara tamamen tesadüfi olarak kura ile dağıtım yapıldı ve basit tesadüfi örnekleme olarak düşünüldü.

2.3.Hipomineralizasyonlu Dişlerin Restorasyonu

Çürük diş dokusu temizlenirken, gereksiz doku kaybı yaratmamak için, dirençli hipomineralize alanlara kadar temizleme yapıldı. Gerekli görüldüğünde lokal anestezi (Ultracain DS ampul, Aventis Pharma, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Hiçbir kavitede kaide materyali kullanımına ihtiyaç duyulmadı. Kavitenin hazırlanmasının ardından izolasyon için pamuk rulolar ve tükürük emici kullanıldı. Gerekliğinde matriks

ve kamalar (TDV, Santa Catarina, Brasil) yerleştirildi. Tüm gruplarda, bu aşamaya kadar işlemler aynı şekilde uygulandı. Dişin okluzal yüzü ile beraber mezial, distal, bukkal veya palatinal yüzlerinden birine uzanan kaviteler iki yüzü olarak kabul edildi.

Grup 1: NaOCl+Clearfil SE Bond+Kompozit

Kavitenin hazırlanmasının ardından, hipomineralize mine üzerine 60 sn süreyle %5'lik NaOCl (Microvem AF, İstanbul, Türkiye) aplikatör yardımı ile uygulanarak deproteinizasyon işlemi yapıldı ve hava-su spreyi ile yıkanıp kurutuldu. Self-etch adeziv sistem olan Clearfil SE Bond (Kuraray Medikal, Okayama, Japonya), üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı. Primerin, 20 sn uygulanıp hava-su spreyi ile hafifçe kurutulmasının ardından bond uygulandı, hava-su spreyi ile hafifçe kurutuldu ve belirli aralıklarla gücü ölçülen ve kalibre edilen 400-500 nm dalga boylu LED ışık cihazı (Castellini T-LED, Imola, Italy) ile 10 sn polimerize edildi.

Grup 2: Clearfil SE Bond+Kompozit

Kavitenin hazırlanmasının ardından self-etch adeziv sistem olan Clearfil SE Bond (Kuraray Medikal, Okayama, Japonya), üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı. Primerin, 20 sn uygulanıp hava-su spreyi ile hafifçe kurutulmasının ardından bond uygulandı, hava-su spreyi ile hafifçe kurutuldu ve belirli aralıklarla gücü ölçülen ve kalibre edilen 400-500 nm dalga boylu LED ışık cihazı (Castellini T-LED, Imola, Italy) ile 10 sn polimerize edildi.

Grup 3: NaOCl+Fosforik Asit+Prime&Bond NT+Kompozit

Kavitenin hazırlanmasının ardından, hipomineralize mine üzerine 60 sn süreyle %5'lik NaOCl (Microvem AF, İstanbul, Türkiye) aplikatör yardımı ile uygulanarak deproteinizasyon işlemi yapıldı ve hava-su spreyi ile yıkanıp kurutuldu. Yüzde 37'lik fosforik asit (i-gel N, i dental, Litvanya), üretici firmanın önerileri doğrultusunda, 30 sn mineye ve 15 sn dentine olmak üzere uygulandı ve hava-su spreyi ile yıkanıp hafifçe kurutuldu. Total-etch adeziv sistem olan Prime&Bond NT (Dentsply, Amerika)'nin üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulanmasının ardından 20 sn beklendi, 5 sn hava-su spreyi ile hafifçe kurutma yapıldı ve belirli aralıklarla gücü ölçülen ve kalibre edilen 400-500 nm dalga boylu LED ışık cihazı (Castellini T-LED, Imola, Italy) ile 10 sn polimerize edildi.

Grup 4: Fosforik Asit+Prime&Bond NT+Kompozit

Kavitenin hazırlanmasının ardından, %37'lik fosforik asit (i-gel N, i dental, Litvanya), üretici firmanın önerileri doğrultusunda, 30 sn mineye ve 15 sn dentine olmak üzere uygulandı ve hava-su spreyi ile yıkanıp hafifçe kurutuldu. Total-etch adeziv sistem olan Prime&Bond NT (Dentsply, Amerika)'nin üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulanmasının ardından 20 sn beklendi, 5 sn hava-su spreyi ile hafifçe kurutma yapıldı ve belirli aralıklarla gücü ölçülen ve kalibre edilen 400-500 nm dalga boylu LED ışık cihazı (Castellini T-LED, Imola, Italy) ile 10 sn polimerize edildi.

Tüm gruplarda, hazırlanan yüzeye, en fazla 2 mm'lik tabakalar halinde olmak üzere, üretici firmanın önerileri doğrultusunda kompozit (Filtek Z250, 3M ESPE, St. Paul, Amerika) yerleştirildi ve her tabaka LED ışık cihazı (Castellini T-LED, Imola, Italy) ile 20 sn polimerize edildi. Matriks ve kamaların çıkarılmasının ardından tekrar 20 sn polimerizasyon işlemi gerçekleştirildi. Restorasyonların bitim ve polisaj işlemleri, elmas labut bitirme frezi (368-019, Dimei, Piranha, Piscataway, Amerika) ve kompozit polisaj taş ve lastikleri (RED.01.10000, Uniresin, Reddish Stone, İtalya) ile yapıldı.

Tedavi edilen tüm hastalara ve ebeveynlerine, nasıl ve ne zaman diş fırçalanması gerektiği, oral hijyen eğitimi ile anlatıldı. Restorasyonlar, modifiye United States Public Health Service (USPHS) kriterlerinden yararlanılarak 3'er aylık aralıklarla 12 ay boyunca klinik olarak değerlendirildi. Kontrol süresi boyunca anatomik form, kenar bütünlüğü, renk uyumu, kenar renklenmesi, sekonder çürük, yüzey düzgünlüğü ve restorasyon sonrası duyarlılık değerlendirme kriterlerinden alfa/A skoru alan restorasyonlar "başarılı", bravo/B skoru alan restorasyonlar "kabul edilebilir", charlie/C ve delta/D skoru alan restorasyonlar ise "başarısız" olarak değerlendirildi.

2.4.İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, SPSS paket programının 23.0 sürümü (IBM SPSS Inc., Chicago, Amerika) kullanıldı. Cinsiyet, yaş gibi kategorik değişkenlerin ikişerli olarak 2 yönlü tabloları oluşturularak bu kategorik değişkenlerin birbirlerinden bağımsız olup olmadıkları ki-kare bağımsızlık testi ile kontrol edildi. Klinik değerlendirme kriterleri, 12 ay boyunca kavite türü ve kullanılan materyal tipine göre incelenerek, bu farklı durumların her bir kontrol periyodunda ayrı olmak üzere, kavite ve materyalden bağımsız olup olmadığı ki-kare bağımsızlık testi ile irdelendi. Her bir kavite/materyal

kombinasyonunda ayrı olmak üzere, ayların oranları arasındaki farklılık ise bağımlı iki oran testi McNemar Z ile değerlendirildi. $p < 0,05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları kızlarda $8,2 \pm 1,3$, erkeklerde $8,3 \pm 1,9$ ve toplamda $8,4 \pm 0,8$ olarak bulundu; cinsiyet ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızın 12 aylık kontrol süresi boyunca, randevusuna gelmeyen hasta olmadı. Restore edilen dişlerin gruplara göre dağılımı Tablo 1'de, gruplara göre restore edilen dişlerin çenelerdeki lokalizasyonlarının dağılımı ise Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 1: Restore edilen dişlerin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Bir yüzlü restorasyon n (%)	İki yüzlü restorasyon n (%)	Toplam n (%)
Grup 1 (NaOCl+Clearfil SE Bond+Kompozit)	31 (%11,5)	32 (%11,9)	63 (%23,4)
Grup 2 (Clearfil SE Bond+Kompozit)	30 (%11,1)	40 (%14,9)	70 (%26)
Grup 3 (NaOCl+Fosforik Asit+Prime&Bond NT+ Kompozit)	37 (%13,8)	30 (%11,1)	67 (%24,9)
Grup 4 (Fosforik Asit+Prime&Bond NT+ Kompozit)	38 (%14,1)	31 (%11,5)	69 (%25,6)
Toplam n (%)	136 (%50,6)	133 (%49,4)	269 (%100)

Tablo 2. Gruplara göre restore edilen dişlerin çenelerdeki lokalizasyonlarının dağılımı

Gruplar	Üst çene (16, 26) n (%)		Alt çene (36, 46) n (%)		Toplam n (%)
Grup 1 (NaOCl+Clearfil SE Bond+Kompozit)	17 (%6,4)	16 (%5,9)	16 (%5,9)	14 (%5,2)	63 (%23,4)
Grup 2 (Clearfil SE Bond+Kompozit)	13 (%4,8)	21 (%7,8)	18 (%6,7)	18 (%6,7)	70 (%26)
Grup 3 (NaOCl+Fosforik Asit+Prime&Bond NT+ Kompozit)	15 (%5,6)	19 (%7,1)	20 (%7,4)	13 (%4,8)	67 (%24,9)
Grup 4 (Fosforik Asit+Prime&Bond NT+ Kompozit)	21 (%7,8)	19 (%7,1)	15 (%5,6)	14 (%5,2)	69 (%25,6)
Toplam n (%)	66 (%24,6)	75 (%27,9)	69 (%25,6)	59 (%21,9)	269 (%100)

3.1.Restorasyonlarda Anatomik Form, Renk Uyumu, Yüzey Düzgünlüğü ve Restorasyon Sonrası Duyarlılık Değerlendirmesi

Kontrol sürecinde restorasyonlarda anatomik form, renk uyumu, yüzey düzgünlüğü değişikliğine ve restorasyon sonrası duyarlılığa rastlanmadı. Tüm gruplardaki bir yüzlü ve iki yüzlü restorasyonlar, anatomik form, renk uyumu, yüzey düzgünlüğü, restorasyon sonrası duyarlılık kriterlerinden alfa skoru olarak başarılı bulundu.

3.2.Restorasyonlarda Kenar Bütünlüğü Değerlendirmesi

Gruplar arasında kenar bütünlüğü kriterlerinde, 3., 6. ve 9. aylardaki başarı durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$); 12. aydaki başarı durumları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Grupların kendi içinde aylar arasındaki “kenar bütünlüğü” kriterlerinde başarı durumları incelendiğinde; Grup 1’de, 6.-12. ve 9.-12. aylar arasında McNemar Z testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (Tablo 3). Kenar bütünlüğü kriterlerinde, dişler ve çeneler ile 12. ay başarı durumları arasında ki-kare testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). En fazla “kabul edilebilir” skorunu sağ alt birinci büyük azı dişlerin, “başarısız” skorunu ise sol üst birinci büyük azı dişlerin aldığı; “kabul edilebilir” skorunun alt çenede, “başarısız” skorunun ise üst çenede daha yüksek oranda görüldüğü saptandı. Restorasyonların 3., 6. ve 9. aylardaki kenar bütünlüğü kriterleri başarı durumu, kavite tiplerinden bağımsızdır. Hem bir yüzlü hem de iki yüzlü kaviteilerin 3., 6. ve 9. aylarda kenar bütünlüğü kriterlerinden aldıkları skorlar, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). On ikinci ayda, kavite tipleri ile kenar bütünlüğü kriterlerindeki başarı durumu birbirine bağımlı bulundu ($p<0,05$). İki yüzlü kavitelere “kabul edilebilir” ve “başarısız” skorlarının, bir yüzlü kavitelere daha fazla olduğu anlaşıldı.

Tablo 3. Kontrol zamanlarına göre grupların “kenar bütünlüğü” kriterlerinin dağılımı

Modifiye USPHS kriterleri					
Ay	Gruplar	Başarılı (Alfa) n (%)	Kabul edilebilir (Bravo) n (%)	Başarısız (Delta) n (%)	P değeri
3. ay	Grup 1	63 (%100)	-	-	-
	Grup 2	70 (%100)	-	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	-	
	Grup 4	69 (%100)	-	-	
6. ay	Grup 1	58 (%92,1)	5* (%7,9)	-	0,06
	Grup 2	67 (%95,7)	3* (%4,3)	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	-	
	Grup 4	68 (%98,6)	1* (%1,4)	-	
9. ay	Grup 1	56 (%88,9)	5+2* (%11,1)	-	0,38
	Grup 2	65 (%92,9)	3+2* (%7,1)	-	
	Grup 3	61 (%91)	5* (%7,5)	1* (%1,5)	
	Grup 4	65 (%94,2)	1+2* (%4,3)	1* (%1,5)	
12. ay	Grup 1	39 (%61,9)	7+16* (%36,5)	1* (%1,6)	0,02
	Grup 2	50 (%71,4)	5+13* (%25,7)	2* (%2,9)	
	Grup 3	60 (%89,6)	5+1* (%9)	1 (%1,5)	
	Grup 4	53 (%76,8)	3+8* (%16)	1+4* (%7,2)	
Toplam n (%)		202 (%75,1)	58 (%21,6)	9 (%3,3)	

*Yeni oluşan

3.3.Restorasyonlarda Kenar Renklenmesi Değerlendirmesi

Kenar renklenmesi kriterleri açısından, 12 ay sonunda; en fazla “kabul edilebilir” skoru alan grubun Grup 2 olduğu, “başarısız” skoru alan grubun olmadığı görüldü. Gruplar arasında, kontrol zamanlarına göre başarı durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Grupların kendi içinde aylar arasındaki “kenar renklenmesi” kriterlerinde başarı durumları incelendiğinde; Grup 2’de, 6.-12. ve 9.-12. aylar arasında McNemar Z testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4). Dişler ile 12 aylık başarı durumları arasında ki-kare testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$), çeneler ile 12 aylık başarı durumları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,05$). “Kabul edilebilir” skorunun alt çenede, “başarılı” skorunun ise üst çenede daha fazla görüldüğü saptandı. Restorasyonların kavite tipleri ile 12. ay bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). İki yüzlü kavitelere, daha fazla kenar renklenmesi olduğu görüldü.

Tablo 4. Kontrol zamanlarına göre grupların “kenar renklenmesi” kriterlerinin dağılımı

Modifiye USPHS kriterleri n (%)					
Ay	Gruplar	Başarılı (Alfa)	Kabul edilebilir (Bravo)	Başarısız (Delta)	P değeri
3. ay	Grup 1	63 (%100)	-	-	-
	Grup 2	70 (%100)	-	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	-	
	Grup 4	69 (%100)	-	-	
6. ay	Grup 1	63 (%100)	-	-	0,27
	Grup 2	68 (%97,1)	2* (%2,9)	-	
	Grup 3	65 (%97)	2* (%3)	-	
	Grup 4	69 (%100)	-	-	
9. ay	Grup 1	60 (%95,2)	3* (%4,8)	-	0,34
	Grup 2	68 (%97,1)	2 (%2,9)	-	
	Grup 3	64 (%95,5)	2+1* (%4,5)	-	
	Grup 4	69 (%100)	-	-	
12. ay	Grup 1	54 (%85,7)	3+6* (%14,3)	-	0,09
	Grup 2	59 (%84,3)	2+9* (%15,7)	-	
	Grup 3	64 (%95,5)	3 (%4,5)	-	
	Grup 4	64 (%92,8)	5* (%7,2)	-	
Toplam n (%)		241 (%89,6)	28 (%10,4)	-	

*Yeni oluşan

3.4.Restorasyonlarda Sekonder Çürük Değerlendirmesi

Sekonder çürük kriterleri açısından Grup 1, 2 ve 3'te, 12 ay sonunda, tüm restorasyonların %100 başarılı olduğu; Grup 4'te 9. ayda 1, 12. ayda ise 3 restorasyonun başarısız skoru aldığı belirlendi (Tablo 5). Grupların kendi içinde aylar arasındaki “sekonder çürük” kriterlerinde başarı durumları incelendiğinde; McNemar Z testi sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Dişler ve çeneler ile 12 aylık başarı durumları arasında ki-kare testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Restorasyonların kavite tipleri ile 12.ay bulguları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Tablo 5. Kontrol zamanlarına göre grupların "sekonder çürük" kriterlerinin dağılımı

Ay	Gruplar	Modifiye USPHS kriterleri n (%)		P değeri
		Başarılı (Alfa)	Başarısız (Charlie)	
3. ay	Grup 1	63 (%100)	-	-
	Grup 2	70 (%100)	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	
	Grup 4	69 (%100)	-	
6. ay	Grup 1	63 (%100)	-	-
	Grup 2	70 (%100)	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	
	Grup 4	69 (%100)	-	
9. ay	Grup 1	63 (%100)	-	0.45
	Grup 2	70 (%100)	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	
	Grup 4	68 (%98,6)	1*(%1,4)	
12. ay	Grup 1	63 (%100)	-	0,00
	Grup 2	70 (%100)	-	
	Grup 3	67 (%100)	-	
	Grup 4	65 (%94,2)	1+3* (%5,8)	
	Toplam n (%)	265 (%98,5)	4 (%1,5)	

*Yeni oluşan

4. Tartışma ve Sonuç

Hafif derecede hipomineralizasyonlu dişlerde koruyucu ve minimal invaziv tedaviler, şiddetli derecede hipomineralizasyonlu dişlerde ise çekim veya protetik tedaviler tercih edilmektedir. Klinik çalışmamızda, restoratif tedavilerin uygulanabileceği orta derecede BAKH teşhis edilen hastalar değerlendirilmiştir. Orta dereceli hipomineralize dişlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan kompozit rezinler ile yapılan restorasyonlarda, zaman içerisinde restorasyona komşu hipomineralize minerde kırılmalar meydana geldiği, bu durumun çürük oluşumuna yol açtığı ve tekrarlayan tedavilerin çocukların psikolojisi üzerinde olumsuz etki yarattığı bildirilmiştir [15].

Defektli dişlerde, kompozit rezinlerden yüksek başarı elde etmek için restorasyon sınırlarına dikkat etmek gerekmektedir. Restorasyon sınırlarının belirlenmesi konusunda yapılan çalışmalarda, iki farklı yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşımlardan birinde, çürük doku tamamen temizlenirken defektli minenin de tamamen kaldırılması ve restorasyon sınırlarının sağlıklı mine yüzeyinde olması gerçekleştirilmektedir. Bu yaklaşım, restorasyon kenarlarında kırılmaların oluşmasını önlese de fazla miktarda diş dokusu kaybına yol açmaktadır [7]. Diğer yaklaşım, çürük dokunun tamamen temizlenmesi ve defektli dokunun çelik rond frez ile direnç hissedilen alana kadar kaldırılmasıdır [16]. Çalışmamızda, araştırmacıların önerileri doğrultusunda, fazla diş dokusu kaybına sebep olmamak amacı ile çürük dokunun tamamen temizlenmesinin ardından defektli mine, direnç hissedilen alana kadar kaldırılmıştır.

Kompozit rezinlerin, diş dokusuna bağlanma kuvvetlerinin artırılması amacıyla çeşitli adeziv sistemler kullanılmaktadır. Hipomineralize dişlerde, bağlanma kuvvetinin sağlıklı dişlere göre daha az olduğu bildirilmiş, bu dişlerde hangi adeziv sistemin daha başarılı olduğu konusunda görüş birliğinin bulunmadığı rapor edilmiştir [17]. Sapir ve Saphira [18], hipomineralize dişlerde self-etch adezivlerin

daha yüksek başarı gösterdiğini ifade ederken; Kramer et al. [19], total-etch adezivlerin smear tabakasını tamamen kaldırdığını ve smear tabakasını modifiye eden self-etch adezivlere göre önemli derecede daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Total-etch adeziv sistemlerde, dişi pürüzlendirmek için sıklıkla %35-40'lık fosforik asit kullanıldığı, fosforik asitin hidroksiapatit kristallerinin tamamen çözünmesini ve kolajen fibrilleri açığa çıkararak adezivin daha iyi penetre olabildiğini sağladığı ifade edilmiştir [20]. William et al. [17], hipomineralize dişlerde total-etch ve self-etch adeziv sistemler arasında klinik başarı açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir. Bununla birlikte, Ekambaram ve Yiu'nun [21] hazırladığı sistematik derlemede; self-etch adeziv sistemlerin, total-etch adeziv sistemlere kıyasla, hipomineralize mineye daha iyi bağlandığını kanıtlamak için yeterli veri olmadığı, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda, hipomineralize dişlerde total-etch ve self-etch adeziv sistemlerin klinik başarısını karşılaştırmak amacı ile %37'lik fosforik asit ile uygulanan aseton içerikli iki basamaklı total-etch sistem olan Prime&Bond NT ve 10-metakriloloksidodesil dihidrojen fosfat (MDP) içerikli iki basamaklı self-etch sistem olan Clearfil SE Bond tercih edilmiştir.

Arka grup dişlere uygulanan restorasyonlarda, modifiye USPHS kriterlerinden başarılı skor elde edilmesi, daha sonra oluşabilecek plak birikimi ve mikrosızıntıya bağlı restorasyonun yenilenme ihtiyacının önüne geçilebilmesi açısından önemlidir. Leinfelder [22], araştırmacıların klinik gözlemlerine göre değerlendirme yapılan modifiye USPHS kriterlerinde anatomik formda bozulmaların meydana geldiğinin anlaşılması için restorasyonda 150-175 µm boyutunda kayıpların oluşması gerektiğini belirtmiştir. Çalışmamızda, 12 aylık takip süresi boyunca, tüm restorasyonların anatomik form kriterlerinden başarılı skor aldığı gözlenmiş, bu sonuç, Leinfelder'in [22] de belirttiği gibi, restorasyonlarda gözle görülür madde kayıplarının olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda yüzey düzgünlüğü kriterlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmaması, tüm restorasyonlarda aynı kompozit rezinin kullanılması; tüm restorasyonların başarılı skor alması ise bitirme ve polisaj işlemlerinin özenle yapılmış olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, görsel değerlendirme yapıldığından, mikroskobik bozulmalar tespit edilememiş olabilir.

Renk stabilitesinin diğer materyallere göre oldukça iyi olduğu belirtilen kompozit rezinlerin, ağız ortamında renk değiştirme eğiliminde olduğu bildirilmiştir [23]. Çalışmalarda, rezin içeriği ve aktivatörün renk stabilitesinde etkili olan faktörler olduğu, organik matriks oranı arttıkça renklenmenin de daha fazla meydana geldiği, trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) ve bisfenol-A glisidil dimetakrilat (BisGMA) miktarı fazla olan kompozit rezinlerde (Filtek Supreme), üretan dimetakrilat (UDMA) içeriği fazla olan kompozit rezinlere (Filtek Z250) göre daha fazla renklenme tespit edildiği ve mikropartiküllü rezinlerin renk stabilitesinin, makropartiküllü rezinlere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [24-26]. Çalışmamızda, 12 aylık takip sürecinde, restorasyonlarda herhangi bir renk değişikliğine rastlanmamış olup tüm restorasyonların renk uyumu kriterlerinden başarılı skor aldığı görülmüş, bu durumun, UDMA içeriği fazla olan Filtek Z250 kompozit rezinin renk stabilitesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kenar bütünlüğü kriterlerinin, restorasyonların başarısında oldukça önemli bir faktör olduğu, kenar bütünlüğünün bozulması ile kenar renklenmesi ve sekonder çürük oluşarak restorasyonun yenilenmesi gerektiği bildirilmiştir [27]. Çalışmamızda, 12 aylık takip süresinin sonunda; en fazla başarılı skor alan grubun Grup 3 olduğu, en fazla kabul edilebilir skorunun Grup 1'de gözlendiği ve en fazla başarısız skor alan grubun ise Grup 4 olduğu saptanmıştır. Hipomineralize dişlere uygulanan restorasyonlarda en fazla başarılı skorunu NaOCl ve total-etch adeziv sistem uygulanan Grup 3'ün aldığı göz önüne alındığında, total-etch adeziv sistemlerin ve asit uygulamasından önce NaOCl ile yapılan deproteinizasyon işleminin birlikte uygulanmasının, hipomineralize dişlerde bağlantıyı arttırdığı söylenebilir. Aynı şekilde, başarısız skorunun en fazla Grup 4'te ve kabul edilebilir ve başarısız skorlarının toplamının en fazla Grup 1'de olması; tek başına asit veya tek başına NaOCl uygulamasının, restorasyon başarısında yeterli olmadığını göstergesi sayılabilir. Ayrıca, restoratif materyallerin hipomineralize mineye bağlanma kuvvetinin zayıf olması, total-etch adeziv sistemlerin dezavantajlarından biri olan teknik hassasiyet faktörü ve hasta popülasyonunun yaş aralığının küçük olmasının etkileri de göz ardı edilmemelidir. Üst çenede çalışırken görüş alanının sınırlı olması ve çocuk hastada çalışırken yaşanabilecek izolasyon sorunları, kenar bütünlüğü kriterlerinde dişler ve çeneler ile 12. ay başarı durumlarını etkilemiş olabilir. BAKH'li hastalarda bir ve iki yüzlü kompozit rezin restorasyonların klinik başarısının değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Sağlıklı dişlere uygulanan iki yüzlü restorasyonlarda, bir yüzlü restorasyonlara göre; dişte madde kaybının fazla olması, restorasyonların daha fazla kuvvete maruz kalması, isthmus genişliği arttıkça kırılma riskinin artması, servikal kenarda mikrosızıntı meydana gelmesi, daha fazla teknik hassasiyet gerektirmesi gibi faktörlere bağlı olarak daha fazla başarısızlık gözlendiği belirtilmiştir [28]. Çalışmamızda, 12. ayda, bir yüzlü kavite kenar bütünlüğü kriterleri başarısının daha fazla olduğu saptanmıştır. En fazla kabul edilebilir skor alan restorasyonların Grup 1'deki ve en fazla başarısız skor alan restorasyonların Grup 4'teki iki yüzlü restorasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, hipomineralize dişlerin yapısı ve asit ve

NaOCl uygulamasının birlikte uygulanmaması, bu dişlerdeki iki yüzlü kaviteilerin başarısızlığı ile ilişkilendirilebilir.

Restorasyonların kenar uyumundaki bozulmaya bağlı olarak meydana gelen kenar renklemeleri, estetik problemler ve sekonder çürüklerin oluşmasına yol açmaktadır. Kabul edilebilir düzeyde olan renklemelerde, yeniden bitirme ve polisaj işlemleri uygulanarak estetik problemin çözülebileceği, pulpa yönünde ilerleyen renklenme tespit edildiğinde restorasyonun yenilenmesi gerektiği ifade edilmiştir [29]. Çalışmamızda, 12 aylık takip sürecinde, kenar renklemesi kriterlerinden en fazla başarılı skoru alan grubun, Grup 3 olduğu belirlenmiştir. Kenar bütünlüğü kriterlerinde olduğu gibi NaOCl ve asit uygulamasının birlikte yer aldığı Grup 3'ün başarısı, hipomineralize dişlerin restorasyonunda bu iki aşamanın birlikte yer almasının önemini göstermektedir. Grupların kendi içinde aylar arasındaki kenar renklemesi kriterlerinde başarı durumları incelendiğinde; Grup 2'de 12. ayda kabul edilebilir skoru alan restorasyon sayısının, diğer aylara göre oldukça arttığı belirlenmiştir. Grup 2'de hem asit hem de NaOCl uygulamasının yer almamasının, bu sonuca yol açtığı varsayılabilir. Araştırmacılar, self-etch adeziv sistemlerin oluşturduğu hibrit tabakası kalınlığının, fosforik asit uygulanan total-etch adeziv sistemler ile oluşturulan hibrit tabakasının kalınlığına yaklaştığını, bununla birlikte, kenar uyumunu sağlayan rezin tag derinliğinin, total-etch adeziv sistemlerin oluşturduğu rezin tag derinliğinden daha az olduğunu ifade etmişlerdir [30]. Dolayısıyla, çalışmamızda, Grup 2'de kenar renklemesi kriterlerinde kabul edilebilir skoru alan restorasyon sayısının diğer gruplara göre daha fazla olmasının, self-etch adeziv sistemlerde oluşturulan rezin tag derinliğinin az olmasından ve hipomineralize minerde fazla proteinin uzaklaştırılarak rezin penetrasyonunu arttıran NaOCl ile deproteinizasyon işleminin yapılmamasından kaynaklı restorasyonlarda mikrosızıntıya bağlı kenar renklemesi olduğu ifade edilebilir. Kenar renklemesi kriterlerinde, restorasyonların kavite tipleri ile 12. ay bulguları arasında saptanan anlamlı farklılık, araştırmacıların [28] da belirttiği gibi iki yüzlü restorasyonlardaki başarısızlığın bir yüzlü restorasyonlara göre daha fazla olmasına ve iki yüzlü çürük bulunan hipomineralize dişlerde defektli alanın daha geniş olması nedeniyle adezyonun etkilenmesine bağlanabilir.

Çalışmamızda, 12 aylık takip sürecinde, yalnızca Grup 4'te 9. ayda 1 ve 12. ayda 3 olmak üzere toplam 4 restorasyonda sekonder çürük oluşumu saptanmıştır. Tüm hastalara ve ebeveynlerine oral hijyen eğitimi verilmesi ve hastaların düzenli aralıklarla yapılan kontrol seanslarında motive edilmelerinin, sekonder çürük oranlarının düşük olmasını sağlamış olabileceği söylenebilir. Grup 4'te gözlenen sekonder çürük oluşumunda; bu dişlerin kenar bütünlüğü kriterlerinden de başarısız skoru alması, adeziv sistem uygulamasından önce hipomineralize alanların NaOCl ile deproteinizasyonunun yapılmaması ve mikrosızıntı oluşumunun etkili olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, sekonder çürük bulgusunun diğer kriterlere göre daha uzun bir zaman diliminde ortaya çıkabileceği göz önüne alındığında [31], takip süresi COVID-19 pandemisi nedeniyle kısa olan çalışmamızda, sekonder çürük bulgusunun özellikle hipomineralize dişlerde artabileceği öngörülebilir.

Araştırmacılar, hipomineralize minenin yapısında bulunan yüksek protein içeriğinin, adezivlerin bağlanmasını olumsuz etkilediğini ve adeziv uygulanmadan önce yüksek protein içeriğinin uzaklaştırılması gerektiğini vurgulamıştır [17,32]. Organik çözücü olan NaOCl'nin fazla proteini deproteinize ederek hipomineralize dişlerde bağlanma kuvvetini arttırdığı rapor edilmiş, deproteinizasyon tedavisinde %5'lik NaOCl önerilmiştir [33]. Mathu-Muju ve Wright [13], fosforik asit uygulamasından sonra yapılan %5'lik NaOCl ile 60 sn deproteinizasyon işleminin, mine proteinlerini uzaklaştırarak fosforik asitin oluşturduğu pürüzlendirilmiş alanı arttırdığını, ancak bu fikri destekleyecek yeterli sayıda klinik veya laboratuvar çalışması olmadığını belirtmiştir. Ekambaram et al. [11] da asit uygulamasından sonra yapılan deproteinizasyon işleminin, adezivlerin hipomineralize mineye bağlanma kuvvetlerini arttırdığını bildirmişlerdir. Wright [34] ise yüksek protein içeriği olan hipomineralize mine yüzeyine uygulanan asitin, mine yüzeyini etkili bir şekilde pürüzlendiremediğini, dolayısıyla, asit uygulamasından önce %5'lik NaOCl ile deproteinizasyon işlemi yapılmasının, fazla protein içeriğini uzaklaştırarak asitle pürüzlendirilen alanı ve adezivin bağlanma kuvvetini arttırdığını bildirmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, asit uygulamasından önce %5'lik NaOCl ile deproteinizasyon işleminin, hipomineralize dişlerde bağlanma kuvvetini arttırdığını desteklemektedir.

BAKH tedavisinde, %5'lik NaOCl ile deproteinizasyon işlemi ve total-etch adeziv sistemlerdeki asit uygulamasının birlikte kullanılması başarıyı arttırmaktadır. Uygun tedavi seçeneklerini belirlemek için bu konuda çalışmaların devam etmesi gerekmektedir. Örneklem boyutu geniş, uzun dönem takipli in-vivo çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Teşekkür

Çalışmayı TDK-2018-6805 proje kodu ile destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerini gerçekleştiren Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Ziraat Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özgür Koşkan'a teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] FDI Commission on Oral Health Research&Epidemiology. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. Int Dent J. 1992;42(6):411-26.
- [2] Ford D, Seow WK, Kazoullis S, Holcombe T, Newman B. A controlled study of risk factors for enamel hypoplasia in the permanent dentition. Pediatr Dent. 2009;31(5):382-8.
- [3] Weerheijm KL, Jalevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. Caries Res. 2001;35(5):390-1.
- [4] Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N, Nansson BO, Holst A, Ullbro C. Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. Community Dent Oral Epidemiol. 1987;15(5):279-85.
- [5] Weerheijm KL, Duggal M, Mejare I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (BAKH) in epidemiologic studies: A summary of the European meeting on BAKH held in Athens. Eur J Paediatr Dent. 2003;4(3):110-3.
- [6] Elhennawy K, Jost-Brinkmann PG, Manton DJ, Paris S, Schwendicke F. Managing molars with severe molar-incisor hypomineralization: A cost-effectiveness analysis within German healthcare. J Dent. 2017;63:65-71.
- [7] William V, Messer LB, Burrow MF. Molar incisor hypomineralization: Review and recommendations for clinical management. Pediatr Dent. 2006;28(3):224-32.
- [8] Mast P, Rodrigueztapia MT, Daeniker L, Krejci I. Understanding MIH: Definition, epidemiology, differential diagnosis and new treatment guidelines. Eur J Paediatr Dent. 2013;14(3):204-8.
- [9] Crombie FA, Manton DJ, Palamara JE, Zalizniak I, Cochrane NJ, Reynolds EC. Characterisation of developmentally hypomineralised human enamel. J Dent. 2013;41(7):611-8.
- [10] Gandhi S, Crawford P, Shellis P. The use of a 'bleach-etch-seal' deproteinization technique on MIH affected enamel. Int J Paediatr Dent. 2012;22(6):427-34.
- [11] Ekambaram M, Anthonappa RP, Govindool SR, Yiu CKY. Comparison of deproteinization agents on bonding to developmentally hypomineralized enamel. J Dent. 2017;67:94-101.
- [12] Frankl SN, Shiere FR, Fogels HR. Should the parent remain with the child in the dental operator? ASDC J Dent Child. 1962;29(2):150-63.
- [13] Mathu-Muju K, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralisation. Compend Contin Educ Dent. 2006;27(11):604-10.
- [14] Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA. Reproducibility and accuracy of three methods for assessment of demineralization depth of the occlusal surface: An in vitro examination. Caries Res. 1997;31(3):224-31.
- [15] Jalevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. Int J Paediatr Dent. 2002;12(1):24-32.
- [16] Fayle SA. Molar incisor hypomineralisation: restorative management. Eur J Paediatr Dent. 2003;4(3):121-6.
- [17] William V, Burrow MF, Palamara JE, Messer LB. Microshear bond strength of resin composite to teeth affected by molar hypomineralization using 2 adhesive systems. Pediatr Dent. 2006;28(3):233-41.
- [18] Sapir S, Shapira J. Clinical solutions for developmental defects of enamel and dentin in children. Pediatr Dent. 2007;29(4):330-6.
- [19] Kramer N, Bui Khac NN, Lückner S, Stachniss V, Frankenberger R. Bonding strategies for MIH-affected enamel and dentin. Dent Mater. 2018;34(2):331-40.

- [20] Koshiro K, Inoue S, Tanaka T, Koase K, Fujita M, Hashimoto M, et al. In vivo degradation of resin-dentin bonds produced by a self-etch vs. a total-etch adhesive system. *Eur J Oral Sci.* 2004;112(4):368-75.
- [21] Ekambaram M, Yiu CKY. Bonding to hypomineralized enamel-A systematic review. *Int J Adhes Adhes.* 2016;69:27-32.
- [22] Leinfelder KF. Evaluation of criteria used for assessing the clinical performance of composite resins in posterior teeth. *Quintessence Int.* 1987;18(8):531-6.
- [23] Choi JW, Lee MJ, Oh SH, Kim KM. Changes in the physical properties and color stability of aesthetic restorative materials caused by various beverages. *Dent Mater J.* 2019;38(1):33-40.
- [24] Sideridou I, Tserki V, Papanastasiou G. Study of water sorption, solubility and modulus of elasticity of light-cured dimethacrylate-based dental resins. *Biomaterials.* 2003;24(4):655-65.
- [25] Schulze KA, Marshall SJ, Gansky SA, Marshall GW. Color stability and hardness in dental composites after accelerated aging. *Dent Mater.* 2003;19(7):612-9.
- [26] Wedad YA, Eftekar SG, Huda AMB. The effect of commonly used types of coffee on surface microhardness and color stability of resin-based composite restorations. *Saudi Dent J.* 2010;22(4):177-81.
- [27] Ferrari M, Mason PN, Fabianelli A, Cagidiaco MC, Kugel G, Davidson CL. Influence of tissue characteristics at margins on leakage of Class II indirect porcelain restorations. *Am J Dent.* 1999;12(3):134-42.
- [28] Da Rosa Rodolpho PA, Cenci MS, Donassollo TA, Loguercio AD, Demarco FF. A clinical evaluation of posterior composite restorations: 17-year findings. *J Dent.* 2006;34(7):427-35.
- [29] Blum IR, Ozcan M. Reporative Dentistry: Possibilities and Limitations. *Curr Oral Health Rep.* 2018;5(4):264-9.
- [30] Frankenberger R, Tay FR. Self-etch vs etch-and-rinse adhesives: Effect of thermo-mechanical fatigue loading on marginal quality of bonded resin composite restorations. *Dent Mater.* 2005;21(5):397-412.
- [31] Wilder AD, May KN, Bayne SC, Taylor DF, Leinfelder KF. Seventeen-year clinical study of ultraviolet-cured posterior composite Class I and II restorations. *J Esthet Dent.* 1999;11(3):135-42.
- [32] Chay PL, Manton DJ, Palamara JE. The effect of resin infiltration and oxidative pre-treatment on microshear bond strength of resin composite to hypomineralised enamel. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(4):252-67.
- [33] Sönmez H, Saat S. A clinical evaluation of deproteinization and different cavity designs on resin restoration performance in MIH-affected molars: Two-year results. *J Clin Pediatr Dent.* 2017;41(5):336-42.
- [34] Wright JT. The etch-bleach-seal technique for managing stained enamel defects in young permanent incisors. *Pediatr Dent.* 2002;24(3):249-52.

İliotibial Bant Gerginliği Olan Sporcularda Ober Eğim Açısının Basınç Ağrı Eşiği ve Kalça Abdüktör Kas Kuvvetiyle İlişkisi

The Relationship of Ober Inclination Angle with Pressure Pain Threshold and Hip Abductor Muscle Strength in Athletes with Iliotibial Band Tightness

Bayram Sönmez ÜNÜVAR ^{1*}, Ertugrul DEMİRDEL ²

¹ KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Konya, Türkiye
² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Diz ekleminin stabilizasyonundaki görevlerinden dolayı ve dizin tekrarlı fleksiyon-ekstansiyon hareketleriyle birlikte İliotibial Bant (İTB) üzerindeki gerginlik artar. Diz ve kalça eklemi ile bağlantısı olan İTB'de oluşacak gerginlik sporcunun performansında ve sporcu yaralanmalarında kritik öneme sahiptir. Bu çalışma İTB gerginliği olan sporcularda Ober eğim açısı (OEA) ile basınç ağrı eşiği (BAE) ve kalça abdüktör kas kuvveti arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla planlandı.

Materyal-Metot: Çalışmaya İTB gerginliği olan 18-25 yaşları arasında 45 erkek sporcu (yaş: 19,53±1,58 yıl, vücut kütle indeksi: 22,08±1,87 kg/m²) dahil edildi. İliotibial bant gerginliğinin belirlenmesinde Ober Testi kullanıldı. Ober eğim açısı bubble inklinometre ile, BAE dijital algometre ile ve kalça abdüktör kas kuvveti izokinetik dinamometre ile değerlendirildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student T-Testi kullanıldı. Ober eğim açısı, BAE ve kalça abdüktör kas kuvveti arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi.

Bulgular: İliotibial bant gerginliği olan sporcularda OEA ile BAE arasında pozitif yönde güçlü derece ($p<0,001$; rho: 0,774); kalça abdüktör kasları tepe tork değeri arasında ise pozitif yönde orta derece ilişki ($p<0,001$; rho: 0,492) olduğu belirlendi.

Sonuç: İliotibial bant gerginliği olan sporcularda OEA'nın BAE seviyesi ve kalça abdüktör kas kuvvetiyle arasında ilişki olduğu görüldü. Ober eğim açısı azaldıkça kalça abduksiyon kuvveti ve BAE seviyesi azalmaktadır. İliotibial bant gerginliği olan bireylerde kalça abdüktörlerinin kuvvetlendirilmesi ve İTB germe egzersizleri, ağrı eşik seviyesinde, eklem hareket açıklığında ve kalça kas kuvvetinde iyileşmeye katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Basınç Ağrı Eşiği, İliotibial Bant, İnklinometre, İzokinetik Kas Kuvveti, Ober

Alınış / Received: 07.06.2021 Kabul / Accepted: 16.08.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Due to its role in stabilizing the knee joint and with repeated flexion-extension movements of the knee, the tightness on the Iliotibial Band (ITB) increases. The tightness that will occur in the ITB, which is connected to the knee and hip joints, has a critical importance in the performance of the athlete and in athlete injuries. This study was planned to investigate the relationship between Ober inclination angle (OIA), pressure pain threshold (PPT) and hip abductor muscle strength in athletes with ITB tightness.

Material-Method: Forty-five male athletes (age: 19.53 ± 1.58 years, body mass index: 22.08 ± 1.87 kg/m²) between the ages of 18-25 with ITB tightness were included in the study. Ober Test was used to determine ITB tightness. OIA was evaluated with bubble inclinometer, PPT with digital algometer and hip abductor muscle strength with isokinetic dynamometer. Student T-Test was used to compare independent groups. The relationship between OIA, PPT and hip abductor muscle strength was analyzed with the Pearson correlation test.

Results: In athletes with ITB tightness, OIA showed a strong positive correlation with PPT ($p < 0.001$; $\rho = 0.774$), OIA showed a moderate positive correlation with hip abduction peak torque ($p < 0.001$; $\rho = 0.492$).

Conclusion: It was observed that OIA was correlated with PPT and hip abductor muscle strength in athletes with ITB tightness. As the OIA decreases, the hip abduction strength and the PPT level decrease. Strengthening the hip abductors and ITB stretching exercises may contribute to improvement in pain threshold level, range of motion and hip muscle strength in individuals with ITB tightness.

Keywords: Pressure Pain Threshold, Iliotibial Band, Inclinometer, Isokinetic Muscle Strength, Ober



1. Giriş

İliotibial bant (İTB) ya da iliotibial yol tensör fasya latanın uyluk lateralinde kalınlaşmasıdır. İliotibial bant proksimalde trokanter majör seviyesinden köken alır, distalde ise proksimal tibianın anterolateral tarafında Gerdy tüberkülüne yapışır [1]. Lateral femoral kondil seviyesinde, İTB ile altta yatan epikondil ve lateral kollateral bağın orijini arasında bir temas vardır ve bu anatomik yapı diz eklemine lateral stabilitesini sağlamaya yardımcı olur [1,2].

Diz eklemine stabilizasyonundaki görevlerinden dolayı ve dizin tekrarlı fleksiyon, ekstansiyon hareketleriyle birlikte İTB üzerindeki gerginlik artar ve İTB'de yaralanmalar meydana gelebilir. Literatürde çoğunlukla sporcularda meydana gelen İTB ile ilgili birçok yaralanmadan bahsedilmektedir [1-5]. Bunlardan en yaygın görülenleri İTB sendromu, Morel-Lavallée lezyonları, eksternal kalça sendromu, travmatik yırtıklar, iliotibial insersiyonel tendinoz ve peritendonit, Gerdy tüberkülünde avülsiyon kırıkları ve Segond kırıkları olarak bildirilmiştir. İliotibial bantta bu kadar çeşitli yaralanma olması sporcular için bir risk oluşturmaktadır [1].

Birçok farklı lezyon çeşidi olan İTB gerginliğinin değerlendirilmesi de önemli bir konudur. İliotibial bant ile ilgili ilk değerlendirme Ober tarafından geliştirilmiş olup, sonrasında Kendall tarafından modifiye edilmiştir [6,7]. Ober testini değerlendirmede gonyometre ve mezura gibi birçok materyal kullanılmakla birlikte en yaygın kullanılanı geçerlilik ve güvenilirliği de yapılmış bubble inklinometredir [8]. Uyuluğun lateral yüzeyine yerleştirilen inklinometre ile eğim açısı hesaplanır. Bunun sonucunda İTB üzerindeki gerginlik belirlenmiş olur. Eğim açısındaki azalma İTB'nin gergin olduğunu gösterir [7,9].

Yumuşak dokulardaki gerginliğe bağlı olarak dokulardaki hassasiyet artmaktadır [10]. İliotibial bantta gerginliğin artmasıyla birlikte, doku üzerindeki hassasiyet artmakta ve ağrı eşiğinde değişimler meydana

gelmektedir. Ağrı oluşturabilecek en düşük seviyeli basınç, basınç ağrı eşiği (BAE) olarak tanımlanmıştır [11]. Basınç ağrı eşiği algometre ile nicel olarak değerlendirilebilmektedir [10-12].

İliotibial bant tensör fasya lata ile gluteus maksimus (GMaks) ve gluteus medius (GMed) kaslarını fasyal olarak sarar. Bu nedenle İTB'deki gerginlik kalça abdüktör kaslarının kuvvetini olumsuz etkileyebilmektedir [1]. Bununla birlikte GMed kasındaki zayıflık da İTB gerginliğini artırabilir. Kuvvet antrenmanı, herhangi bir sporcunun ayrılmaz bir parçası olmalıdır ve İTB sendromu olan hastalarda GMed kasına özel önem verilmelidir [13] Kas kuvvetinin değerlendirilmesinde manuel kas testi, Hand-held dinamometre gibi birçok yöntem kullanılmakla birlikte altın standart izokinetik dinamometrelerdir [14].

Bu bilgiler ışığında; diz ve kalça eklemi ile bağlantısı olan İTB'de oluşacak gerginliğin sporcu yaralanmalarında kritik bir öneme sahip olduğu yadsınamaz bir gerçektir [2,15,16]. Literatür incelendiğinde ise, İTB gerginliği ile BAE ve kalça abdüktör kas kuvveti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı İTB gerginliği olan sporcularda Ober eğim açısının (OEA), BAE ve kalça abdüktör kas kuvvetiyle arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmamızda, İTB gerginliği olan sporcularda OEA, BAE seviyesiyle ve kalça abdüktör kas kuvvetiyle ilişkili olduğu varsayılmaktadır.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma kesitsel araştırma tipinde planlandı. Çalışma Selçuk Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi laboratuvarlarında 2020 yılı Haziran ile Aralık ayları arasında gerçekleştirildi. Çalışma, Helsinki Beyannamesi'nin kurallarına uygun olarak yürütüldü. Çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nin Etik Kurulu tarafından uygun bulundu (Onay Tarihi: 16.10.2019 ve Onay Numarası: 81). Bireyler çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamı alındı.

Bireyler

Ferber ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada OEA ortalamasını 24,59° olarak bulmuşlardır [17]. Çalışmamızda bu derece referans değeri olarak alınıp, bu derecenin altındaki sporcular çalışmamıza dahil edildi. Dahil edilme kriterleri; bilateral İTB gerginliği olan, 18-25 yaş arasında erkek sporcular olarak belirlendi. Çalışmaya İTB gerginliği olmayan ya da unilateral İTB gerginliği olan, son 3 ay içerisinde kalça ve diz bölgesinden sakatlık geçiren sporcular, kalça ve diz cerrahisi geçirenler ile son 1 ay içerisinde kas gevşetici ilaç kullananlar çalışmanın dışında tutuldu.

Değerlendirmeler

Sporcuların fiziksel özellikleri (yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı) kaydedildi. Ober eğim açısı, BAE seviyeleri ve kalça abdüktör kas kuvvetleri değerlendirildi.

İliotibial bant gerginliği Ober testi ile değerlendirildi. Test için sporcunun omuzları, kalça ve ayak bilekleri ile aynı hizaya getirildi. Bacakları üst üste gelecek şekilde yan yatar pozisyonda kalçaları ve dizleri fleksiyona getirilerek test yapıldı. Altta kalan diz ve kalça vücut stabilitesine yardımcı olması için fleksiyonda olacak şekilde pozisyonlandı. Üst tarafta kalan ekstremitede diz eklemi 90° fleksiyona getirildi. Sonrasında bacak, kalçanın rotasyon yapmasına izin verilmeden, posteriora ve addüksiyona doğru getirilerek masadan aşağıya indirildi [6]. Bu esnada, OEA'yı ölçmek için Baseline bubble inklinometre (Fabrication Enterprises Inc., White Plains, NY) kullanıldı. İnklinometrenin temas alanının düzgünlüğünün korunması için düz bir plaka femurun lateral yüzeyine yerleştirildi. Bu değerlendirme bilateral olarak gerçekleştirildi. Her iki ekstremitede değerlendirmeye alındı [7,17].

İliotibial bant gerginliğini etkilememesi için sporculara herhangi bir ısınma hareketi yaptırılmadı. Literatürde İTB gerginliğini azaltmak için Ober testi pozisyonundaki gibi bir germe egzersizi mevcuttur [2]. Bu sebeple Ober testi ile iliotal bant gerildiği ve ikinci ölçümleri etkileyeceği için sporculardan tek ölçüm alındı.

Kalça abdüktör kas kuvvetinin değerlendirilmesinde Cybex Norm İzokinetik cihazı (Cybex NORM®, Humac, CA, USA) kullanıldı. Test protokolü 5 tekrar olacak şekilde 60°/sn açısal hızda gerçekleştirildi [18]. Kalça abdüktör kas kuvvetinin değerlendirilmesi için izokinetik cihaz her sporcuya özel bir şekilde ayarlandı ve kullanım kılavuzunda belirtildiği gibi uygulandı [19].

Basınç ağrı eşiği seviyesinin belirlenmesinde dijital algometre (J-Tech Commander algometer, Preston Co, ABD) kullanıldı. İliotibial bant gerginliği olan bireyler genellikle lateral femoral kondilin 3 cm üzerindeki bölgede ağrılarının olduğunu bildirmektedir [20]. Bu nedenle ölçümler bu noktadan alındı. Ölçüm için sporcular yan yatış pozisyonuna alındı ve her iki ekstremitesi de tam ekstansiyonda olacak şekilde pozisyonlandı. Ölçüm öncesinde sporculara cihaz ile ilgili bilgilendirme yapıldı. Ölçüm esnasında uygulanan basınç kuvvetiyle birlikte ağrı hissetmeye başladıkları noktada, sözel olarak geri dönüş yapmaları istendi ve uygulama sonlandırıldı. On saniyelik zaman aralıklarıyla üç kez ölçüm yapıldı ve üç ölçümün ortalaması kaydedildi [21]. Bütün değerlendirmeler aynı fizyoterapist (BSÜ) tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Pilot çalışma kapsamında 10 sporcu (20 ekstremita) çalışmaya alındı. Çalışma için gerekli örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Almanya) paket programı kullanıldı. Çalışmaya $r=0,53$ etki genişliği, $\alpha=0,05$ tip I hata, $\beta=0,20$ tip II hata ile %95 güç elde edebilmek için en az 36 sporcudan oluşan bir örneklem alınmasına gerek olduğu hesaplandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) ile incelendi. Grupların karşılaştırılmasında parametrik test koşulları sağlandığından bağımsız gruplarda Student T-Testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösterdiği için değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Ober eğim açısı, BAE ve kalça abdüktör kas kuvveti arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Korelasyonlar zayıf (0,1-0,39), orta (0,4-0,69) veya güçlü (0,7-0,99) olarak yorumlandı [22]. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, ABD) kullanıldı. İstatistiksel yanılma olasılığı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya 50 sporcu alındı. Beş sporcu, en az bir ekstremitesinde OEA 25° ve üstünde olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma toplamda 45 sporcu ile tamamlandı. Sporcuların alt ekstremiteleri bilateral olacak şekilde değerlendirmeye alındığı için, toplamda 90 ekstremita çalışmamızda kullanıldı. Çalışmaya katılan sporcuların fiziksel özellikleri (yaş, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kütle indeksi) Tablo 1’de verildi. İliotibial bant gerginliği olan sporcuların dominant ve non-dominant ekstremiteleri için OEA, BAE ve kalça abdüktör kas kuvveti karşılaştırmaları Tablo 2’de gösterildi. Buna göre bireylerin OEA, BAE ve kalça abdüktör kas kuvveti ölçüm sonuçlarının dominant ve non-dominant ekstremitelerde benzer olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 1. İliotibial Bant Gerginliği olan Sporcuların Fiziksel Özellikleri

Fiziksel Özellikleri (n=45)	Ort±SS
Yaş (yıl)	19,53±1,58
Vücut Ağırlığı (kg)	69,97±7,86
Boy (cm)	177,88±6,35
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	22,08±1,87

n: Toplam sporcu sayısı

Tablo 2. İliotibial Bant Gerginliği olan Sporcuların Klinik Parametreleri

Klinik Parametreler (n=45)	Dominant (Ort±SS)	Non-Dominant (Ort±SS)	p
OEA (°)	19,31±2,49	19,28±2,65	0,915
BAE (kg/cm ²)	7,17±1,83	7,39±1,91	0,112
Kalça abdüktör kasları tepe tork değeri (Nm)	154,62±26,18	152,91±24,71	0,489

*p<0,05. n: Toplam sporcu sayısı, OEA: Ober eğim açısı, BAE: Basınç ağrı eşiği,

Çalışmanın sonucunda; İTB gerginliği olan sporcularda OEA ile BAE seviyesi arasında pozitif yönde güçlü derecede ilişki olduğu (r=0,774, p<0,001); OEA ile kalça abdüktör kasları tepe tork seviyesi arasında da pozitif yönde orta derecede bir ilişki (r=0,492, p<0,001) olduğu belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Ober eğim açısının basınç ağrı eşiği ve kalça abdüktör kas kuvveti ile ilişkisi

Parametre (n=90)		Ober Eğim Açısı (°)
Basınç Ağrı Eşiği (kg/cm ²)	r	0,774
	p	0,000**
Kalça abdüktör kasları tepe tork değeri (Nm)	r	0,492
	p	0,000**

**p<0,01. r: Pearson korelasyon katsayısı, n: Toplam ekstremiteler sayısı

4. Tartışma ve Sonuç

İliotibial bant gerginliği olan sporcularda OEA, BAE seviyesi ve kalça abdüktör kas kuvveti arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda, İTB gerginliği olan sporcularda OEA ve BAE seviyesi arasında güçlü bir ilişki, OEA seviyesi ve kalça abdüktör kas kuvveti arasında orta derecede bir ilişki olduğu bulundu.

Çalışmamızda İTB gerginliği olan erkek sporcular değerlendirilmiştir. Erkekler ile kadınlar arasında alt ekstremitelerde biyomekanik olarak farklılıklar vardır. Kadın sporcularda GMaks ve GMed kasları erkekler göre daha zayıf olduğu için sıçrama ve yere inme artmış diz valgusu ile gerçekleşir, bundan dolayı da sakatlanmalar daha fazla olmaktadır [23]. Phinyomark ve ark (2015) yapmış oldukları çalışmada, İTB problemi olan kadın sporcularda, İTB problemi olan erkek sporculara ve sağlıklı sporculara oranla daha fazla biyomekaniksel sorun olduğu tespit edilmiştir [24]. Cinsiyetler arası bu farklılıklardan dolayı, gelecek çalışmalarda İTB gerginliği olan kadın sporcuların dahil edileceği araştırmaların yapılmasını önermekteyiz.

Literatür incelendiğinde BAE ile eklem hareket kısıtlılığı arasında negatif yönde ilişki bildiren çalışmalar mevcuttur. Eklem hareket genişliği ile BAE arasında ilişkinin incelendiği boyun bölgesiyle ilgili bir çalışmada, whiplash problemi yaşayan hastalarda herhangi bir problemi olmayan kontrol grubuna kıyasla daha fazla eklem hareket kısıtlılığı ve önemli ölçüde daha düşük BAE görülmüştür. Çalışma sonucunda eklem hareket kısıtlılığı ile BAE seviyesi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür [25]. Çalışmamızın sonuçlarına göre de OEA arttıkça BAE seviyesi de artış göstermektedir. İliotibial banda aşırı yük binmesine bağlı olarak o bölgede dolaşım bozukluğu oluşur ve böylece beslenme yetersizliğine bağlı olarak iskemik alanlar görülebilir. Bu iskemik alanlar dokudaki nosiseptörleri aktive ederek İTB'de gerginlik oluşturabilmektedir [26]. Geçmiş çalışmalarla da uyumlu olarak İTB gerginliğine bağlı olarak azalan eklem hareket açıklığı ile orantılı bir şekilde bireylerin ağrı eşiği değerlerinde de azalma olduğu belirlenmiştir. Buna göre İTB gerginliği olan bireylerde İTB'yi gevşetmeye yönelik

yapılacak uygulamaların, eklem hareket açıklığını artırmakla birlikte, bireylerin ağrı eşliğinde de önemli ölçüde bir artış sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu görüşümüzü destekler biçimde fasya, kas, tendon ve ligament gibi yumuşak dokuları gevşetmek ve eklem hareket genişliğini artırmak amacıyla sıcak uygulama, manuel terapi ve miyofasyal gevşetme teknikleri gibi birçok tedavi yönteminin uygulandığı ve bu yöntemlerin yumuşak dokudaki gerginliği azaltarak BAE seviyesinde anlamlı iyileşmeler sağladığı literatürde bildirilmiştir [27-29].

Çalışmamızda OEA ile kalça abdükör kas kuvveti arasında ilişki olduğu İTB gerginliğinin daha düşük olduğu bireylerde kalça abdükör kas kuvvetinin daha fazla olduğu belirlendi. Kalça abdükör kaslarının zayıflığını İTB gerginliği ile ilişkilendirmek mantıklı olacaktır çünkü zayıf kalça abdükör kas kuvveti yürüyüşün duruş fazı sırasında kalça addüksiyonun artmasına ve sonuç olarak İTB gerginliğinin artmasına sebep olmaktadır [30]. Buna göre İTB gerginliği olan bireylerde, bu gerginliği azaltmaya yönelik yapılacak germe egzersizlerinin yanı sıra, gerginliğin bir nedeni olabileceğini düşündüğümüz kalça abdükör kas zayıflığına yönelik uygulanacak kuvvetlendirme egzersizlerinin de faydalı olacağı kanaatindeyiz. Literatürde İTB sendromu olan bireylerin yürüyüşün duruş fazında abdükör zayıflığı veya artmış kalça addüksiyonu olduğu bildirilmiştir [13,31,32]. Öte yandan başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında İTB sendromu olan koşucularda kalça abdükör kas zayıflığı bulunamamıştır [33]. Bu sebeple İTB gerginliği ile kalça abdükör kas zayıflığı arasındaki ilişkinin inceleneceği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında, İTB gerginliği olan sporcularda OEA'nın, BAE seviyesi ve kalça abdükör kas kuvveti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olmadığı görüldü. İyi bir değerlendirme tedavinin önemli bir parçasıdır. İTB gerginliği olan sporcuların değerlendirilmesiyle birlikte olası yaralanmalar önlenmektedir. Bu yaralanmaların oluşmaması için lateral uyluk ağrısı yaşayan sporcularda ağrıyı inhibe edebilmek için İTB'nin gevşetilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bunun için literatürde de gösterilen İTB'ye yönelik germe egzersizlerinin sporculara verilmesi gerekmektedir [2]. Ayrıca İTB hem kalça hem de diz eklemine kat ettiği için bu bölgelerdeki ağrıya ve kas zayıflığına da sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple, İTB gerginliği olan bireylerin kas kuvvetinin ve BAE seviyelerinin artırılması için İTB germe egzersizlerinin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca İTB yaralanması tedavisinde kalça abdükörlerinin güçlendirilmesi sıklıkla önerilmektedir [13,30].

Çalışmamızın limitasyonu sadece genç ve erkek sporcuların çalışmaya dahil edilmesidir. Farklı yaş gruplarında ve kadın sporcuların da dahil edileceği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; İTB gerginliği olan sporcularda OEA daha düşük olan sporcuların kalça abdükör kas kuvvetinin ve BAE seviyesinin daha düşük olduğu belirlendi. Buna göre İTB gerginliği olan bireylerde kalça abdükörlerinin kuvvetlendirilmesi ve İTB germe egzersizleri, ağrı eşik seviyesinde, eklem hareket açıklığında ve kalça kas kuvvetinde iyileşmeye katkı sağlayabilir. Bununla birlikte İTB'nin gergin olması; esneklik, kas kuvveti ve ağrı ile ilişkili olduğu için, sporcularda İTB gerginliğinin değerlendirilmesi ve değerlendirme sonuçlarına göre gerekli uygulamaların yapılmasıyla hem sakatlıkların önlenileceği, hem de performansın artırılmasına katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Flato R, Passanante GJ, Skalski MR, Patel DB, White EA, Matcuk GR. The iliotibial tract: imaging, anatomy, injuries, and other pathology. *Skeletal Radiol.* 2017;46(5):605-622.
- [2] Strauss EJ, Kim S, Calcei JG, Park D. Iliotibial band syndrome: evaluation and management. *Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(12):728-736.
- [3] Aderem J, Louw QA. Biomechanical risk factors associated with iliotibial band syndrome in runners: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(1):356.
- [4] Orchard JW, Fricker PA, Abud AT, Mason BR. Biomechanics of iliotibial band friction syndrome in runners. *Am J Sports Med.* 1996;24(3):375-379.

- [5] Baker RL, Fredericson M. Iliotibial band syndrome in runners. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016;27(1):53-77.
- [6] Ober FR. In defense of the fascia lata and the iliotibial band: a comment on back strain and sciatica-Reply. *J Am Med Assoc*. 1935;105(14):1136.
- [7] Reese NB, Bandy WD. Use of an inclinometer to measure flexibility of the iliotibial band using the ober test and the modified ober test: differences in magnitude and reliability of measurements. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2003;33(6):326-330.
- [8] Melchione WE, Sullivan MS. Reliability of measurements obtained by use of an instrument designed to indirectly measure iliotibial band length. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1993;18(3):511-515
- [9] Willett GM, Keim SA, Shostrom VK, Lomneth CS. An anatomic investigation of the ober test. *Am J Sports Med*. 2016;44(3):696-701.
- [10] Hamstra-Wright KL, Jones MW, Courtney CA, Maignel D, Ferber R. Effects of iliotibial band syndrome on pain sensitivity and gait kinematics in female runners: A preliminary study. *Clin Biomech*. 2020;76:105017.
- [11] Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*. 1987;30(1):115-126.
- [12] van der Heijden RA, Rijndertse MM, Bierma-Zeinstra SMA, van Middelkoop M. Lower pressure pain thresholds in patellofemoral pain patients, especially in female patients: a cross-sectional case-control study. *Pain Med*. 2018;19(1):184-192.
- [13] Fredericson M, Cookingham CL, Chaudhari AM, Dowdell BC, Oestreicher N, Sahrmann SA. Hip abductor weakness in distance runners with iliotibial band syndrome. *Clin J Sport Med*. 2000;10(3):169-175.
- [14] Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: A systematic review. *PM R*. 2011;3(5):472-479.
- [15] Fairclough J, Hayashi K, Toumi H, Lyons K, Bydder G, Phillips N, Best TM, Benjamin Mike. The functional anatomy of the iliotibial band during flexion and extension of the knee: implications for understanding iliotibial band syndrome. *J Anat*. 2006;208(3):309-316.
- [16] Beals C, Flanigan D. A review of treatments for iliotibial band syndrome in the athletic population. *J Sports Med*. 2013;2013:1-6.
- [17] Ferber R, Kendall KD, McElroy L. Normative and critical criteria for iliotibial band and iliopsoas muscle flexibility. *J Athl Train*. 2010;45(4):344-348.
- [18] Sugimoto D, Mattacola CG, Mullineaux DR, Palmer TG, Hewett TE. Comparison of Isokinetic Hip Abduction and Adduction Peak Torques and Ratio Between Sexes. *Clin J Sport Med*. 2014;24(5):422.
- [19] Emery CA, Maitland ME, Meeuwisse WH. Test-retest reliability of isokinetic hip adductor and flexor muscle strength. *Clin J Sport Med*. 1999;9(2):79-85.
- [20] Patel DR, Villalobos A. Evaluation and management of knee pain in young athletes: overuse injuries of the knee. *Transl Pediatr*. 2017;6(3):190-198.
- [21] Hawrylak A, Chromik K, Barczyk-Pawełec K, Demczuk-Włodarczyk E. Assessment of spine mobility and a level of pressure pain threshold in judo contestants. *Sci Sports*. 2019;34(4):274–5.
- [22] Dancey C, Reidy J. *Statistics without maths for psychology*. Pearson education, 2007.
- [23] Harput G. Kadın ve Erkek Sporcularda Biyomekaniksel Farklılıklar. *Turkiye Klin Sport Med*. 2019;5(1):6–9.
- [24] Phinyomark A, Osis S, Hettinga BA, Leigh R, Ferber R. Gender differences in gait kinematics in runners with iliotibial band syndrome. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(6):744–753.
- [25] Fernández-Pérez AM, Villaverde-Gutiérrez C, Mora-Sánchez A, Alonso-Blanco C, Sterling M, Fernández-de-las-Peñas C. Muscle trigger points, pressure pain threshold, and cervical range of motion in patients with high level of disability related to acute whiplash injury. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2012;42(7):634-641.
- [26] Knutson GA. The role of the gamma-motor system in increasing muscle tone and muscle pain syndromes: a review of the Johansson/Sojka hypothesis. *J Manipulative Physiol Ther*. 2000;23(8):564–572.

- [27] Yıldırım Güzelant A. Effectiveness of mobilization practices for patients with neck pain due to myofascial pain syndrome: a randomized clinical trial. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg.* 2016;62(4):337-345.
- [28] Cheatham SW, Stull KR. Roller massage: Comparison of three different surface type pattern foam rollers on passive knee range of motion and pain perception. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):555-560.
- [29] Kim H, Shin W. Immediate effect of pressure pain threshold and flexibility in tensor fascia latae and iliotibial band according to various foam roller exercise methods. *J Int Acad Phys Ther Res.* 2019;10(4):1879-1888.
- [30] Lavine R. Iliotibial band friction syndrome. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2010;3(1-4):18-22.
- [31] Macmahon JM, Chaudhari AM, Andriacchi TP. Biomechanical injury predictors for marathon runners: striding towards iliotibial band syndrome injury prevention. In: *ISBS-Conference Proceedings Archive.* 2000.
- [32] Noehren B, Davis I, Hamill J. ASB Clinical Biomechanics Award Winner 2006: Prospective study of the biomechanical factors associated with iliotibial band syndrome. *Clinical biomechanics,* 2007;22(9), 951-956.
- [33] Grau S, Krauss I, Maiwald C, Best R, Horstmann T. Hip abductor weakness is not the cause for iliotibial band syndrome. *Int J Sports Med.* 2008;29(7):579-583.

Assessment of Healthy Eating Obsession (Orthorexia Nervosa) and Eating Attitudes of Individuals Age 65 and Older

65 Yaş Üstü Bireylerin Sağlıklı Beslenme Takıntısı (Ortoreksiya Nervosa) ve Yeme Tutumlarının Değerlendirilmesi

Nardane DÜDÜKÇÜ^{1*}, Fatma Nur ARMAĞAN¹, Büşra UYAR¹, Serdal ÖĞÜT²,

Ayşe Demet KARAMAN²

¹ Adnan Menderes University, Graduate School of Health Sciences, Department of Elderly Health and Care, Aydın, Turkey

² Adnan Menderes University, Graduate School of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Aydın, Turkey

ABSTRACT

Objective: The current study was cross-sectional and aimed to determine the eating behaviors and orthorexia nervosa related factors, the relationship between eating behaviors and orthorexia nervosa (ON), and the frequency of eating behaviors and orthorexia nervosa during the pandemic period in individuals aged 65 and older.

Materials and Methods: The sample of the research is a large group of individuals age 65 and older in Turkey. A total of 895 elderly individuals were included in the study. Data were collected with Personal Information Form, Eating Attitude Test (EAT-40) and Orthorexia-15 Scale (ORTO-15). Data were evaluated in SPSS statistical package program 18.0 and frequency, percentage, student-t test, chi-square, Pearson correlation analysis were used as statistical analysis, and type 1 error level was accepted as $p < 0.05$.

Results: The risk of orthorexia was found in 45.8% of the elderly individuals and the mean ORTO-15 score was found 34.35 ± 4.428 . In addition, it was determined that 99.1% of the elderly had eating attitude and behavior disorders, and the mean EAT-40 score of the elderly individuals was found 68.81 ± 13.873 . A negative correlation ($r = -.476$; $p = 0.001$) was found between EAT-40 and ORTO-15. Therefore, 45.7% of elderly individuals had both orthorexia nervosa risk and eating attitude disorder.

Conclusion: This study showed that elderly individuals are at risk of orthorexia and have eating disorders. According results, it would be appropriate to raise awareness of elderly individuals against orthorexia nervosa and also eating attitude and behavior disorder tendencies with a multidisciplinary approach.

Keywords: Orthorexia, Elderly, Eating attitude, Covid-19, Nutrition

Alınış / Received: 21.10.2021 Kabul / Accepted: 23.12.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



Ö Z E T

Amaç: Çalışma 65 yaş ve üzeri bireylerde pandemi döneminde yeme davranışları ve ortoreksiya neuroza(ON) sıklığını, yeme davranışları ve ON ile ilişkili faktörleri, yeme davranışları ve ON ilişkisini belirlemek amacıyla kesitsel olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada evreni Türkiye'deki 65 yaş üstü bireylerin oluşturduğu büyük bir yığındır. Çalışmaya toplam 895 yaşlı birey dahil edilmiştir. Veriler Kişisel Bilgi Formu, Yeme Tutum Testi (YTT-40) ve Ortoreksiya-15 Ölçeği (ORTO-15 ile toplanmıştır. Elde edilen veriler SPSS istatistik paketprogramı 18.0'de değerlendirilmiş ve istatistiksel analiz olarak sıklık, yüzde, student-t test, ki kare, Pearson korelasyon analizi kullanılmış olup, tip 1 hata düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Yaşlı bireylerin %45.8'inde ortoreksiya riski saptanmıştır ve ORTO-15 puan ortalamaları $34,35\pm 4,428$ olarak bulunmuştur. Buna ek olarak yaşlıların %99,1'inde yeme tutum ve davranış bozukluğu olduğu belirlenmiştir ve yaşlı bireylerin EAT-40 puan ortalamaları $68,81\pm 13,873$ olarak bulunmuştur. YTT-40 ve ORTO-15 arasında negatif yönlü ilişki ($r=-.476$; $p=0.001$) bulunmuştur. Yaşlı bireylerin %45.7'si hem ortoreksiya neuroza riskine hem de yeme tutum bozukluğuna sahiptir.

Sonuç: Bu çalışma, yaşlı bireylerin ortoreksiya riskine ve yeme bozukluğuna sahip olduğunu göstermiştir. Çalışma verilerine göre yaşlı bireylerin ortoreksiya neuroza ile yeme tutum ve davranış bozukluğu eğilimlerine karşı multidisipliner bir yaklaşımla bilinçlendirilmesinin uygun olacağı kanatındayız.

Anahtar Kelimeler: Ortoreksiya, yaşlı,yeme tutum ve davranış bozukluğu, covid-19, beslenme



1. Introduction

The population of the elder is increasing worldwide. Aging with its physiological dimension; while expressing the changes seen with chronological age; aging with its psychological dimension it refers to the change in the adaptive capacity of a person in terms of learning, psychomotor, problem solving and personality traits as the chronological age progresses. It has been accepted by the World Health Organization that the early old age is between the ages 65 and 75, the middle age stage is 75 and 65 and the advanced age is the stage after 85 years old [1]. In old age, problems related to "inadequate (malnutrition)" and "unbalanced (obesity)" nutrition may be experienced. Nutrition plays a very important role in the prevention, delay and treatment of aging-related diseases. Nutrition is very important for ensuring adequate cognitive and physical functions while reducing the risk of chronic diseases in the elderly population [2-3].

Orthorexia nervosa (ON), one of the eating disorders, has been the subject of many researches in recent years. The term was coined by Steven Bratman in 1997. The term orthorexia nervosa is defined as an obsession with healthy eating and is characterized by excessive concentration on strict food quality, food preparation and nutritional norms [4].

People under the influence of orthorexia categorize foods as "correct and healthy" and "wrong and unhealthy". Besides they exclude color additives, food flavoring, pesticides, excess fat, sugar, salt or genetically modified foods from their diet [5,6].

People with this eating behavior focus on an excellent, pure and healthy diet in order to impact their health positively [7]. Food choices, conflicting information about proper nutrition, and hypersensitivity to physical appearance have reached a pathological state in orthorexia nervosa [8]. In the study of Donni et al., who developed the ORTO -15 scale, they reported the frequency of orthorexia as 6.9% of the general population [9]. Orthorexia nervosa (ON) high-risk groups are women, adolescents, health education students, athletes, men (practitioners and medical students), dietitians, fitness professionals, and performance artists. Different sociodemographic characteristics are reported in many studies [10-15].

Orthorexia nervosa is not listed in the ICD-11 and DSM-V classifications. There is still no officially accepted definition of ON or standardized criteria for diagnosis. Although many diagnostic criteria have been proposed, they have all been also criticized. In 2016, developed new diagnostic criteria based on analysis of published studies, data from experts in eating disorders (from the USA, Norway, Poland, Sweden, Australia, Italy, and Germany), and questionnaires [16]. The criteria are divided into A and B types. The first describes the behavioral characteristic of ON, namely obsessive eating habits, a feeling of anxiety when dietary restrictions are not followed. The body mass index decrease was observed in those with ON; however, this is not a necessary or sufficient condition for ON. Criterion B indicates a wide range of ON-related outcomes such as malnutrition, social isolation, distorted image of one's body, low self-esteem, yet, it should be emphasized that these criteria still need to be validated and may be subject to further changes [16-19].

The prevalence of ON in young participants made the prevalence of ON in older individuals unpredictable. Understanding ON in the elderly in this context is particularly important in light of the uniqueness of the late stage of life, where health becomes a more central issue in daily life during this vulnerable period and personal time becomes more abundant as retirement provides. Almost all studies on ON have been conducted in Western countries, especially in Europe. In our country, the studies are limited with these studies and are aimed at university students and adults. In the international literature, only one study was found regarding ON on elderly individuals [20]. No research was found in Turkey. Therefore, in this study, it is aimed to determine for the first time the level of obsession with healthy eating, eating attitudes and behaviors in individuals over 65 and so as to contribute to the literature.

2. Material and Method

Participants

This cross-sectional study was conducted in June 2021 by individuals 65 age and older across Turkey via google form. The universe of the research is a large group of individuals age 65 and older in Turkey. The number of samples was determined by the study data of He et al (2021) through the G power program. Power analysis was performed with 80% power, 0.2875989 effect size and 0.05 margin of error, and it was planned to include at least "382" individuals age 65 and older in the study. Considering the 20% loss, the minimum sample size was determined as 458. A total of 896 individuals agreed to participate in the survey without falling below the number determined by the power analysis, and one of them did not answer the questions; therefore, 895 individuals over the age of 65 were included in the study.

Tools

The questionnaire form was prepared by examining the literature. The questionnaire form was prepared according to literature. The questionnaire consists of 3 parts. *Personal Information Form*: Form contains a total of 23 questions, including sociodemographic characteristics, disease diagnosis, drug use status, and nutritional information, which are thought to affect the eating attitudes and obsessions of elderly individuals. *Eating Attitude Test (EAT-40)*: Test is used as a screening tool for the early diagnosis and anorexia nervosa identification. EAT-40; determines the attitudes and behaviors related to eating in patients with eating disorders, and the disorders in eating behavior in normal individuals. EAT-40 scale will be a six-digit Likert type scale and the scale consists of 40 items. The validity and reliability study of the EAT-40 scale in Turkey was conducted by Erol and Savasir in 1989. For each item, one of the options "always", "very often", "often", "sometimes", "rarely" and "never" is ticked. The "never" option in items 1, 18, 19, 23 and 39 and the "always" option in other items are calculated as 3 points, while the

options next to them are calculated as 2 points and 1 point, respectively. Scoring is calculated and the total score is obtained. A score of 30 and above is significant and is related to the level of psychopathology. A maximum score of 120 is obtained from the scale. The Cronbach Alpha of the scale is 0.70 and the Cronbach Alpha was found to be 0.88 in this study [10].

Orthorexia-15 Scale (ORTO 15): The diagnostic evaluation scale developed for orthorexia nervosa is the ORTO-15 scale developed by Donini et al. in 2005. This test includes 15 questions about healthy eating habits and efforts to reach healthy food. A minimum of 15 and a maximum of 60 points can be obtained from the scale. Orthorexic individuals (who have a healthy eating obsession) get the lowest score on the scale. Answers, which are the distinguishing criteria for orthorexia, were given a score of "1", and answers showing a tendency to normal eating behavior were given a score of "4". Turkish validity and reliability of the ORTO-15 scale was made by Arusoglu in 2006. The factor and consistency analysis of the ORTO-15 scale was performed by ORTO-15 and as a result of the factor analysis, the eigen value of the test was determined as 3 factors above 1.0 and the factor loadings of the items in the scale were found to vary between -0.44 and 0.69. In Arusoglu's study, the cut-off point was determined as "33" by looking at the 25% and 75% percentile values, and it is expected that orthorexic symptoms can be seen in individuals with a score below this. The Cronbach Alpha of the scale was 0.62 and in this study, the Cronbach Alpha was found to be 0.74 [10].

Statistical Evaluation of Data

Normal distribution analyzes were performed at the beginning of the study. In this context, the Gaussian curve was evaluated and the mean score and the Kolmogorov-Smirnov test significance level were calculated; It was determined that the distribution is within the normal distribution curve. The T-Test was used to compare quantitative data and to compare two groups; The Anova Test was used to compare more than two groups. Pearson correlation analysis tests were used and type 1 error level was accepted as $p < 0.05$.

3. Results

Introductory Characteristics of Elderly Individuals

Table 1: Introductory characteristics of elderly individuals

GENERAL FEATURES	n	%
Gender		
Female	520	58.1
Male	375	41.9
Living Place		
Bay	228	25.5
Town	94	10.5
City center	573	64.0
Marital Status		
Married	609	68.0
Single	42	4.7
Widow	244	27.3
Educational Status		
Primary school	476	53.2
Midschool	140	15.6
High school	148	16.5
University	119	13.3
Postgraduate	12	1.3
Income Status (Turkish Lira)		
750	105	11.7
751-1500	157	17.5
1501-3000	374	41.8
3001-5000	191	21.3
5001-10000	52	5.8
Over 10001	16	1.8

Do you use medication regularly?		
Yes	466	52.1
No	429	47.9
Do you use vitamins and minerals?		
Yes	237	26.5
No	451	50.4
Bazen	207	23.1
Do you smoke?		
Yes	132	14.7
No	763	85.3
Do you drink alcohol?		
Yes	85	9.5
No	810	90.5
How many meals a day do you eat?		
1-2	91	10.2
2-3	504	56.3
3-4	222	24.8
4-5	57	6.4
5-6	17	1.9
More than 6	4	0.4
Do you skip meals?		
Yes	353	39.4
No	542	60.6
How often do you eat out?		
1 in 2-3 days	37	4.1
1 in a week	85	9.5
1 in 2 weeks	71	7.9
1 in a month	195	21.8
Rarely	507	56.6
Do you cook your own meals at home?		
Yes	547	61.1
No	348	38.9
How fast do you eat your meals?		
Slow	197	22.0
Medium	488	54.5
Fast	177	19.8
Too fast	33	3.7
What is your daily water consumption?		
Less than 1 liter	186	20.8
1-2 liter	489	54.6
2-3 liter	181	20.2
More than 3 liter	39	4.4
Do you have a disease diagnosed by a doctor?		
Yes	512	57.2
No	383	42.8
Have you experienced a change in your diet after the Covid19 pandemic?		
Yes	273	30.5
No	622	69.5
Do your behaviors change when you access the right nutritional information?		
Always	88	9.8
Often	222	24.8
Rarely	465	52.0
Never	120	13.4
Do you exercise regularly?		
Yes	202	22.6
No	693	77.4
Do you wake up at night and eat something?		
Yes	124	13.9
No	771	86.1

58.1% (n=520) of 895 individuals 65 years and older participated in the study were female and 41.9% (n=375) were male. 64% (n=573) of the individuals live in the city center and 68% (n=609) are married. Individuals aged 65 and older who participated in the research stated that they mostly live in İzmir, Aydın, Antalya, İstanbul and Bursa province. 53.2% of the individuals (n=476) have primary school education. The income status of 41.8% (n=374) is in the range of 1501-3000. 52.1% (n=466) of elderly individuals use medication regularly. 50.4% (n=451) did not use vitamins and minerals. 85.3% (n=763) stated that they did not smoke, and 90.5% (n=810) did not use alcohol. 56.3% (n=504) of the elderly individuals eat 2-3 meals a day and 60.6% (n=542) do not skip meals. 56.6% (n=507) rarely eat out, 61.1% (n=547) cook meals at home. 54.5% (n=488) stated their eating rate as moderate, 54.6% (n=489) stated their daily water consumption as 1-2 L. 57.2% (n=512) of the elderly individuals stated that they have a disease diagnosed by a physician, and these diseases are generally diabetes, hypertension, high cholesterol and cardiovascular diseases. 69.5% (n=622) of them did not change their nutritional preferences in the post-Covid19 pandemic period, 52% (n=465) rarely changed their behavior when they accessed the right nutrition information, 77.4% (n=693) did not do regular exercise, 86.1% (n=771) stated that they did not wake up to eat at night (Table 1).

Table 2: Average values of features related to elderly individuals

GENERAL FEATURES	ELDERLY INDIVIDUALS(n:895) $\bar{X} \pm SD$	
AGE	70.03	5.815
WEIGHT(kg)	75.05	13.031
HEIGHT(cm)	164.39	9.327
BMI (kg) / (m ²)	27.81	4.675

In Table 2. the mean age of the elderly individuals was 70.03 ± 5.815 , mean body weight was 75.05 ± 13.031 kg, mean height was 164.39 ± 9.327 cm, and mean BMI was 27.81 ± 4.675 (kg) / (m²).

Table 3: The distribution of elderly individuals according to their ORTO-15 scores and their mean-standard deviation values

ORTO-15	S	%
≤ 33	410	45.8
>33	485	54.2
$\bar{X} \pm SD$	34.35 ± 4.428	

The distribution of elderly individuals according to their ORTO-15 scores and their mean-standard deviation values are given at Table 3. Elderly individuals who score 33 or less on the scale are considered orthorexic. The risk of orthorexia was found in 45.8% of the elderly individuals, and the mean ORTO-15 score was found to be 34.35 ± 4.428 .

Table 4: Distribution of elderly individuals according to their EAT-40 scores and mean-standard deviation values

EAT-40	S	%
≤ 30	8	0.9
>30	887	99.1
$\bar{X} \pm SD$	68.81 ± 13.873	

Table 4 shows the distribution of elderly individuals according to their EAT-40 scores and their mean-standard deviation values. It is known that those who score above 30 on the scale may have eating attitude and behavioral disorders. It was determined that 99.1% of them had eating attitude and behavior disorders. The mean EAT-40 score of the elderly individuals was found to be 68.81 ± 13.873 .

Table 5: Distribution of elderly individuals according to their ORTO-15 and EAT-40 scores

ORTO-15	EAT-40		TOTAL	p
	≤ 30(n=8)	>30(n=887)		
≤33(n=410)	0.1	45.7	45.8	0.001*
>33(n=485)	0.8	53.4	54.2	
TOTAL	0.9	99.1	100	

*: $p < 0.05$

In Table 5, the ORTO-15 scale score status and the EAT-40 scale score situation are examined together. It was determined that 45.7% of the elderly individuals who scored 33 or less on the ORTO-15 scale and 30 points on the EAT-40 scale. These elderly individuals have eating behavior and attitude disorders as well as their obsession with healthy eating.

Table 6. Relationship between Eating Attitude Test-40 and Orthorexia-15 scores of elderly individuals

SCALE	ORTO-15	
	R	P
EAT-40	-0.476**	0.001*

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*: $p < 0.05$

In Table 6, a negative and statistically significant relationship was found between the EAT-40 and ORTO-15 score averages of the elderly individuals ($p < 0.05$). As the eating attitude score increases, the orthorexia nervosa score decreases.

Table 7: The relationship between the general characteristics of elderly individuals and their ORTO-15 scores

	ORTO-15 SCORES				
	≤ 33		> 33		P
	n	%	n	%	
GENDER					
FEMALE	219	42.1	301	57.9	0.028 ^a
MALE	191	50.9	184	49.1	
Educational Status					
Primary school	246	51.7	230	48.3	0.001 ^{ab}
Midschool	60	42.9	80	57.1	
High school	67	45.3	81	54.7	
University	34	28.6	85	71.4	
Postgraduated	3	25	9	75	
Do you use medication regularly?					
Yes	210	45.1	256	54.9	0.571 ^a
No	200	46.6	229	53.4	
How often do you eat out?					
once in 2-3 days	9	24.3	28	75.7	
1 in a week	32	37.6	53	63.4	

1 in 2 weeks	23	32.4	48	67.6	
1 in a month	82	42.1	113	57.9	
Rarely	264	52.1	243	47.9	0.001 ^{*b}
Do you have a disease diagnosed by a doctor?					
Yes	236	46.1	276	53.9	
No	174	45.4	209	54.6	0.518 ^a
Have you experienced a change in your diet after the Covid19 pandemic?					
Yes					
No	88	32.2	185	67.8	
	322	51.8	300	48.2	0.001 ^{*a}
Do your behaviors change when you access the right nutritional information?					
Always	19	21.6	69	78.4	
Often	71	32.0	151	68.0	
Rarely	239	51.4	226	48.6	
Never	81	67.5	39	32.5	0.001 ^{*b}
Do you exercise regularly?					
Yes	55	27.2	147	72.8	
No	355	51.2	338	48.8	0.001 ^{*a}

*: $p < 0.05$

a=t test

b=one-wayAnova

Table 7 shows the distribution of the ORTO-15 scores of the elderly according to their general characteristics. The risk of orthorexia nervosa was found in 42.1% of women and 50.9% of men. A significant correlation was found between gender and ORTO-15 score ($p < 0.05$). The risk of orthorexia nervosa was determined in 51.7% of primary school graduates, 42.9% of secondary school graduates, 45.3% of high school graduates, 28.6% of university graduates, and 25% of postgraduate elderly individuals. A statistically significant correlation was found between the ORTO-15 score and the ORTO-15 score ($p < 0.05$).

According to the frequency of eating out, the risk of orthorexia nervosa was determined in 24.3% of the elderly individuals who eat out every 2-3 days, 37.6% of the elderly individuals who eat out once a week, 32.4% of the elderly individuals who eat out once in two weeks, 42.1% of the elderly individuals who eat out once a month and in 52.1% of the elderly individuals who rarely eat out. A statistically significant correlation was found between the frequency of eating out and the ORTO-15 score ($p < 0.05$).

Orthorexia nervosa risk was determined in 32.2% of the elderly individuals who stated that their nutrition changed in the post-Covid19 period, and in 51.8% of the elderly individuals who stated that their nutrition did not change in the post-Covid19 period. A statistically significant relationship was found between the nutritional change and the ORTO-15 score in the post-Covid 19 period. The risk of orthorexia nervosa was detected in 21.6% of the elderly individuals who stated that their behavior always changes when they accessed the right nutrition information, 32 % of the elderly individuals who stated that they changed frequently, 51.4% of the elderly individuals who stated that they rarely changed, and 67.5% of the elderly individuals who stated that they never changed. A statistically significant correlation was found between behavioral change and ORTO-15 score when accessing the right nutritional information ($p < 0.05$). The risk of orthorexia nervosa was found in 27.2% of the elderly individuals who stated that they exercised regularly and 51.2% of the elderly individuals who stated that they did not exercise regularly. A statistically significant correlation was found between regular exercise and ORTO-15 score ($p < 0.05$).

4. Discussion and Conclusion

Today, people tend to buy organic food and have a balanced diet in order to be healthier. These tendencies can sometimes lead to problems such as the obsession with healthy eating. Preventing

diseases or being protected from food allergies are other factors that affect orthorexia nervosa. As in other age groups, organic and healthy nutrition are indispensable concepts for a healthy life in elderly people [21]. The changes with aging, various diseases affect nutrition and health status. In recent years, the elderly have been more careful about healthy eating. This may increase the tendency for orthorexia nervosa in this age group.

One of the important factors affecting the aging process and health status in old age is nutrition. Nutrition both affects healthy aging and is effective in maintaining health in old age. Adequate and balanced nutrition of elderly individuals will increase their life expectancy and improve their lifequality. Nutritional status in old age is affected by changes in the body during the aging process, chronic diseases, drug use, physical, psychological, social and economic conditions [22]. The fact that nutrition in old age is associated with these conditions may encourage elderly individuals to become more conscious about nutrition in recent years. Therefore, the issue of orthorexia nervosa in the elderly becomes remarkable. There have been no studies investigating the frequency of orthorexia nervosa in elderly individuals. In this context, this research has a unique quality. This study was conducted only on the elderly (65 years and older) population. According to the results of the study, it was determined that 45.8% of the elderly showed orthorexic tendency. In a study conducted with nursing students, it was found that 45.3 % of the students were at risk for orthorexia nervosa [10]. In a study conducted on healthcare personnel, the frequency of ON was found to be as high as 60.1% [23]. In McInerney-Ernst's study, 83% of university students had an ON tendency [24]. In Shah's study, 69% of students showed orthorexic tendency [25]. In their study on ON, Varga et al. reported the prevalence of orthorexia to be 6.9% for the general population and between 35% and 57.8% for high-risk groups (health care professionals, artists) [26]. In a study conducted on pregnant women, it was determined that 21.4% of pregnant women may have orthorexia risk [27]. In our current study, contrary to the literature, 42.1% of women and 50.9% of men showed orthorexic tendency, and it was observed that the orthorexia tendency of elderly individuals with increasing education level decreased ($p < 0.05$). In the study conducted by Yesil et al. on adult individuals, 71.4% of women and 28.6% of men showed orthorexic tendency, and it was determined that the tendency of orthorexia increases as the education level of adult individuals increases [28]. To the question of "Do your behaviors change when you access the right nutritional information?" of the elderly who participated in our research; 88 of them (9.8%) answered always and 222 of them (24.8%) answered often. Orthorexia nervosa may be revealed by misinterpreting the information about proper nutrition in the elderly or by giving too much importance to it. According to the results of the research, when their BMIs are evaluated, it has been determined that the rate of the elderly with a BMI value above 25 and having eating behavior and attitude disorders is quite high (73.4%). These results showed that elderly pre-obese and obese individuals have eating behavior and attitude disorders. BMI is a simple technique in the evaluation of nutritional status, but it should not be forgotten that the intersection points used in the elderly are different [29]. When the literature was reviewed, it was determined that the studies examining the relationship between elderly individuals and orthorexia nervosa were quite limited. In the study of He et al., the relationship between life satisfaction and positive body image in orthorexia nervosa in the elderly living in China was investigated. According to the results of the research, a negative relationship was determined between life satisfaction and positive body image in the elderly. On the contrary, it was determined that the elderly with orthorexia nervosa scored higher on positive psychological/lifestyle measures [20].

According to the results of the research, they stated that the elderly have many diseases that are closely related to nutrition (diabetes, hypertension, cardiovascular diseases). 46.1% of elderly individuals who have at least one of these diseases are orthorexic. The increase in the incidence of disease with aging is also caused by the simultaneous use of a large number and variety of drugs by the elderly. In our study, 46.6% of the elderly individuals who did not use regular medication were orthorexic. In the study of Barthels et al. it was stated that the interest in healthy eating, whether at an advanced age or at a young age, can be positive and this result is not surprising. In this context, a similar conclusion can be drawn in this study [30]. In our study, 67.5% of the elderly individuals who answered 'Never' to the question 'Do your behaviors change when you access the right nutritional information?' were orthorexic ($p < 0.05$). In a study, a significant relationship was found between excessive focus on healthy nutrition and psychosocial disorders [26]. On the contrary, the opposite result was found in our study. This research was conducted on the elderly during the pandemic period. Changing dietary habits in some elderly people during the pandemic period has made the concept of orthorexia nervosa more popular. In this study, it was determined that 273 elderly people (30.5%)

changed their eating habits during the pandemic period. Considering the nutrition of the elderly, it is noteworthy that this rate is significant. The Covid 19 pandemic process has affected the living conditions and eating habits of many people. Due to the curfew during the pandemic period, individuals age 65 and older had to prepare and consume their meals at home. According to our research data, 52.1% of elderly individuals who rarely eat outside are orthorexic ($p < 0.05$). In this study, according to the EAT-40 test, eating attitude and behavior disorders were determined in 99.1% of the elderly by getting 30 points or more. This rate is quite high and remarkable. When the EAT-40 test and ORTO-15 test scores were compared, statistically significant results were found ($p < 0.05$). In a study conducted with students, it is seen that 84.5% of students are at risk for EAT-40 (10). In a study conducted with health school students, it was determined that 10.9% of the students were at risk for eating disorders according to their EAT-40 score [31].

The frequency of people obsessed with healthy eating in society is increasing. Adolescents, women, athletes, health professionals, dietitians are risky groups for orthorexia [23]. This is the first study in which the prevalence of ON in the elderly population and eating attitude and behavior disorders were determined in elderly individuals. The results will contribute to future research. The most important conclusion from this study is that individuals age 65 and older tend to have ON at a remarkable rate (45.8%) during the pandemic period. In addition, when it was evaluated in terms of eating attitude and behavior disorders, it was determined that elderly individuals were at high risk (99%). Furthermore it has been determined that elderly individuals have eating behavior and attitude disorders as well as their obsession with healthy eating. It seems that to raise awareness of elderly individuals about nutrition and to address them in terms of eating disorders and to take precautions for this is important. When eating behavior disorder is detected in individuals; with a multidisciplinary approach (with doctors, dietitians, nurses and psychologists) should be helped to turn to healthy nutrition. Due to the limited number of studies investigating orthorexia nervosa in old age, comprehensive studies on this subject should be planned and performed.

Declaration of Ethical Code

In this study, we undertake that all the rules required to be followed within the scope of the "Higher Education Institutions Scientific Research and Publication Ethics Directive" are complied with, and that none of the actions stated under the heading "Actions Against Scientific Research and Publication Ethics" are not carried out.

References

- [1] Fettahoglu R, Erdem R. The Effect of Individuals' Perception of Aging on Healthcare Use. *Manisa Celal Bayar University Journal of Social Sciences* 2020;18(4):12-32.
- [2] Sarac ZF, Yilmaz M. Aging and healthy eating. *Ege Journal of Medicine* 2015: 54.
- [3] Filion AJ, Haines J. Why prevention? The case for upstream strategies. In L. Smolak & M. P. Levine (Eds.), *The Wiley handbook of eating disorders*. West Sussex, UK: Wiley 2015: 557–568.
- [4] Zickgraf HF, Barrada JR. Orthorexia nervosa vs. healthy orthorexia: relationships with disordered eating, eating behavior, and healthy lifestyle choices. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2021 ;1-13.
- [5] Brytek-Matera A. Orthorexia nervosa—An eating disorder, obsessive-compulsive disorder or disturbed eating habit? *Arch. Psychiatry Psychother* 2012;14:55–60
- [6] Sellin J. Dietary dilemmas, delusions, and decisions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2013;12:1601–1604.
- [7] Branley-Bell D, Talbot CV. Exploring the impact of the COVID-19 pandemic and UK lockdown on individuals with experience of eating disorders. *Journal of Eating Disorders* 2020;8(1), 1-12.
- [8] Cheshire A, Berry M, Fixsen A. What are the key features of orthorexia nervosa and influences on its development? A qualitative investigation. *Appetite* 2020;155:104798.
- [9] Donini LM, Marsilli D, Graziani MP, Imbriale M, Canella C. Orthorexia Nervosa: Validation of a diagnosis questionnaire. *Eating and Weight Disorders* 2005;10(2):28-32.
- [10] Arslantas H, Adana F, Ögüt S, Ayakdas D, Korkmaz A. Relationship Between Eating Behaviors of Nursing Students and Orthorexia Nervosa (Obsession with Healthy Eating): A Cross-Sectional Study. *Journal of Psychiatric Nursing* 2017;8(3).

- [11] Kinzl JF, Hauer K, Traweger C, Kiefer I. Orthorexia nervosa: eine häufige Essstörung bei Diätassistentinnen. *Ernährungs-Umschau* 2005;11:436-439.
- [12] Bağcı Bosi AT, Camur D, Güler C. Prevalence of orthorexia nervosa in resident medical doctors in the faculty of medicine. *Appetite* 2007;49:661–6.
- [13] Fidan T, Ertekin V, Isikay S, Kirpinar I. Prevalence of orthorexia among medical students in Erzurum, Turkey. *Comprehensive psychiatry* 2010;51(1):49-54.
- [14] Asil E, Surucuoglu M. S. Orthorexia nervosa in Turkish dietitians. *Ecology of food and nutrition* 2015;54(4):303-313.
- [15] Aksoydan E, Camci N. Prevalence of orthorexia nervosa among Turkish performance artists. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2009;14(1):33-37.
- [16] Dunn T.M, Bratman S. On orthorexia nervosa: A review of the literature and proposed diagnostic criteria. *Eat. Behav* 2016:11–17.
- [17] Kummer A, Dias F M, Teixeira A.L. On the concept of orthorexia nervosa. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2008;18:395–396.
- [18] Aragon A. Introduction This article is inspired by the peculiarly obsessive and perfectionist view that many fitness enthusiasts have of food. I first heard the term “orthorexia” mentioned many years ago, but. 2009.
- [19] McComb, Sarah E, Jennifer S Mills. "Orthorexia nervosa: A review of psychosocial risk factors." *Appetite* 2019;140:50-75.
- [20] He J, Zhao Y, Zhang H, Lin Z. Orthorexia nervosa is associated with positive body image and life satisfaction in Chinese elderly: Evidence for a positive psychology perspective. *International Journal of Eating Disorders* 2021;54(2): 212-221.
- [21] Mathieu J. What is orthorexia? *Journal of the American Dietetic Association* 2005;105(10):1510-1512.
- [22] Kuk J.L, Saunders T J, Davidson L E, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing research reviews* 2009;8(4):339-348.
- [23] Ergin G. *Orthorexia Nervosa Prevalence Study in Health-Care and NonHealth Care Individuals*. Baskent University, Faculty of Health Sciences, Master Thesis, Nutrition and Dietetics, 2014. Ankara.
- [24] McInerney-Ernst E M. *Orthorexia nervosa: Real construct or new social trend?* Doctoral dissertation, University of Missouri Kansas City. 2011.
- [25] Shah SM. *Orthorexia nervosa: Healthy eating or eating disorder?* Student Thesis: Eastern Illinois University. 2012.
- [26] Varga M, Dukay-Szabó S, Túry F. Evidence and gaps in the literature on orthorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2013;18:103–111.
- [27] İpkirmaz I.B, Saka M. The Evaluation of Healthy Nutrition Obsession (Orthorexia Nervosa) and Eating Attitudes of Pregnant Women. *Baskent University Journal of Faculty of Health Sciences*, 5(1). 2020.
- [28] Yeşil E, Turhan B, Tatan D, Sarahman C, Mendane S. a. k. a. The Effect of Gender to Orthorexia Nervosa Tendency in Adults. *Ankara Journal of Health Sciences* 2018; 7(1):1-9.
- [29] Pekcan G. Determination of nutritional status. In: Baysal A, Aksoy M, Bozkurt N, Merdol TK, Pekcan G, Besler HT, Kececioğlu S, Mercanligil SM, Yıldız E, editors. *Diet Handbook*. 5th Edition, Ankara: Hatiboglu Publishing House; 2008:69-77
- [30] Barthels F, Barrada J. R, Roncero M. Orthorexia nervosa and healthy orthorexia as new eating styles. *PLoS One* 2019;14(7):e0219609.
- [31] Duran S. The risk of orthorexia nervosa (healthy eating obsession) symptoms for health high school students and affecting factors. *Pamukkale Medical Journal* 2016;(3):220-226.

Covid-19 Enfeksiyonunda Akut İnme: Nöroloji Yoğun Bakım Deneyimi

Acute Stroke in Covid-19 Infection: Neurology Intensive Care Experience

Ümit GÖRGÜLÜ^{1*}, Mustafa Harun ŞAHİN¹, Hesna BEKTAŞ¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Coronavirus hastalığı 2019 (Covid-19), inme gibi trombotik olaylardaki artışla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, Covid-19'un inme hastalarının klinik, laboratuvar ve prognoz sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal-Metot: 1 Eylül 2020-30 Ocak 2021 tarihleri arasında Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören akut inme ve Covid-19 birlikteliği olan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tıbbi komorbiditeleri, nörolojik semptomları, inme risk faktörleri, inme şiddeti, laboratuvar test sonuçları, görüntülemeleri ve hastane sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Nöroloji yoğun bakımda tedavi edilen 287 Covid-19 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi ve 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $72,9 \pm 16$ (31-95), cinsiyetleri 11 erkek (%55) ve 9 kadındı (%45). 9 hasta inme geçirmeden önce Covid-19 enfeksiyonu tanısı almıştı, 11 hastada (%55) ise başvuru sırasında RT-PCR test ile (Real-time reverse transcription polymerase chain reaction) Covid-19 enfeksiyonu teşhisi konuldu. 18 hastada iskemik inme, 2 hastada intraserebral kanama vardı. Başvuru sırasında 13 (%65) hastada National Institutes of Health Stroke Scale Scores koruna göre orta şiddette inme tespit edildi. En sık başvuru şikayetleri, hemiparezi veya hemipleji (%85), konuşma bozukluğu (%60) ve bilinç bozukluğuydu (%60). Hipertansiyon (%75), diyabetes mellitus (%35), koroner arter hastalığı (%30) en sık eşlik eden komorbid hastalıklardı. Hastalarda prokalsitonin, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, interlökin-6, D-dimer, fibrinojen, laktatdehidrogenaz, total bilirubin yüksekliği ve düşük lenfosit seviyeleri mevcuttu. Vaka ölüm oranı %30'du.

Sonuç: Covid-19 komorbid hastalığı olan yaşlılarda iskemik inme riskini artırır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 ,inme, iskemik inme, hemorajik inme, mortalite

Alınış / Received: 07.02.2022 Kabul / Accepted: 01.03.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Coronavirus disease 2019 (Covid-19) has been related to an increase in thrombotic events such as stroke. The purpose of this study was to search the effect of Covid-19 on clinical, laboratory parameters, and outcomes in stroke patients.

Material-Method: Patients with acute stroke and Covid 19 who were treated in the Neurology Intensive Care Unit between September 1, 2020 and January 30, 2021 were included in the study retrospectively. Patients' demographics, medical comorbidities, neurological symptoms, stroke risk factors, stroke severity, laboratory test results, imagings, as well as hospital outcomes were all investigated.

Results: 287 Covid-19 patients treated in the neurology intensive care unit were reviewed retrospectively, and 20 patients were included in the study. The mean age of the patients was 72.9 ± 16 (31-95) years-old with 11 males (55 %) and 9 females (45 %). 9 patients had a pre-stroke diagnosis of Covid-19 infection, 11 patients (55%) were diagnosed with Covid-19 infection by RT-PCR test (Real-time reverse transcription polymerase chain reaction) at admission. 18 patients had ischemic stroke and 2 patients had intracerebral hemorrhage. Moderate stroke was detected in 13 (65%) patients at admission according to National Institutes of Health Stroke Scale Scores. The most common complaints at presentation were hemiparesis or hemiplegia (85%), speech disorder (60%), and impaired consciousness (60%). Hypertension (75%), diabetes mellitus (35%), coronary artery disease (30%) were the most common comorbid diseases. The patients had high procalcitonin, C-Reaktif protein, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6, d-dimer, fibrinogen, lactate dehydrogenase and low lymphocyte levels. The mortality rate was 30%.

Conclusion: Covid-19 increases the risk of ischemic stroke in the elderly with comorbid disease.

Keywords: Covid-19, stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, mortality



1. Giriş

SARS-CoV2'nin (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2'nin neden olduğu Covid-19, milyonlarca insanı etkileyen küresel bir salgın haline geldi. Covid-19 ağırlıklı olarak solunum sistemini etkilese de, yapılan çalışmalar, Covid-19'u nörolojik sistem üzerine etkileri de gösterilmiştir [1]. Covid-19 ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar baş ağrısı ve anosmi gibi hafif veya ensefalit ve inme gibi daha ciddi komplikasyonları içerebilir [2]. Literatürde Covid-19 da akut inme prevalansı %2 ile %6 arasında bildirilmiştir [3-7]. Daha çok iskemik inme de karşımıza çıkan bu birliktelik, özellikle yaşlı, ciddi enfeksiyonu ve komorbid hastalıkları hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) olan bireyleri etkilemektedir [8].

Covid-19 enfeksiyonunda inme belirtilerinin mekanizması henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Etiyolojisinde enfeksiyona ikincil gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, Covid-19'a özgü sitokin fırtınası ve endotelial inflamasyona bağlı olarak gelişen hiperkoagülabilité sorumlu tutulmaktadır [9-13]. Covid-19 hastalarında daha yüksek saptanan D-dimer, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen ve prokalsitonin gibi belirteçler trombogenezden sorumlu tutulurken, fibrinojen düşüklüğü ve trombositopeni ise kanama ile ilişkilendirilmiştir [14]. Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu olmadan inme geçiren bireylerle karşılaştırıldığında, Covid-19 ve inme hastaları daha yüksek NIHSS skoruna sahip, büyük damar tıkanıklığı sıklığı daha fazla olan, hastane içi ölüm oranı yüksek genç

yaştaki hastalardır [15]. Biz de çalışmamızda inme hastalarında Covid-19'un klinik, laboratuvar ve prognoz sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

2. Materyal ve Metot

1 Eylül 2020-30 Ocak 2021 tarihleri arasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde tedavi gören akut inme ve Covid-19 birlikteliği olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi hastanemiz etik kurulunun 20/10/2021 tarih E1-21-2078 sayılı onayı alındı.

Çalışmaya SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif, iskemik inme veya intraserebral kanama (İSK) olguları kabul edildi. Olguların demografik verileri, yakınmaları, komorbid hastalıkları [HT, hiperlipidemi (HL), KAH, DM, kalp yetmezliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite], nörolojik muayeneleri, NIHSS skorları (National Institutes of Health Stroke Scale Scores), laboratuvar parametreleri, beyin BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları, yatış tanıları, önerilen tedaviler ve prognozları kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinde hastaların ilk glukoz, üre, kreatinin (Cr), albumin, keatininkinaz (CK), alaninaminotransferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), laktatdehidrogenaz (LDH), total bilirubin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), troponin T/l, tam kan sayımı (lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin, platelet), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin (APTT), INR, fibrinojen, D-Dimer, ferritin, ESR, CRP, prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6), SARS sonuçlarına bakıldı.

İskemik inme ve İSK olgularında anatomik lokalizasyonlar beyin BT ve MRG görüntüleme tetkikleri incelenerek belirlendi. İskemik inme alt tipleri Banford sınıflamasına (Oxfordshire Community Stroke Projec) göre total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), laküner sendromlu inme (LACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI) olarak gruplandırıldı. İSK'lı inme olguları anatomik lokalizasyona göre putamino-kapsüler bölge, hemisferik ak madde (lober), talamus, serebellum, bazal ganglia, beyinsapı (mezensefalon, pons, bulbus) olarak gruplandırıldı.

İstatistik

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans, median değer, minimum-maksimum değer) yanı sıra bağımsız 2 grubun değerlendirilmesinde non-parametrik testlerden ki-kare testi kullanıldı ve bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

3. Bulgular

Nöroloji yoğun bakımda tedavi edilen 287 Covid-19 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. 20 hastada akut inme ve Covid-19 enfeksiyonu birlikteliği saptandı. 9 hasta inme geçirmeden önce Covid-19 enfeksiyonu tanısı almıştı, 11 hastada (%55) ise başvuru sırasında RT-PCR test ile Covid-19 enfeksiyonu teşhisi konuldu. Hastaların yaş ortalamaları $72,9 \pm 16$ (31-95) saptandı, cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu [11 erkek (%55), 9 kadın (%45), $p=0,65$]. Komorbid hastalıklardan HT %75, DM %30, KAH %30, kalp yetmezliği %10, AF %10, KBY %10, KOAH %5, HL %5, malignite %5 oranındaydı. Başvuru şikayetleri hemiparezi veya hemipleji %85, bilinç bulanıklığı %60, konuşma bozukluğu %60, parestezi %30, baş ağrısı %15, baş dönmesi %15, nöbet %5 olarak tespit edildi. Vaka ölüm oranı %30'du (Tablo 1).

18 hastada iskemik inme, 2 hastada İSK vardı. Başvuru sırasında hastaların %5'inde hafif (NIHSS 0-4), %65'inde orta (NIHSS 5-15), %15'inde orta-şiddetli (NIHSS 16-20), %15'inde şiddetli (NIHSS 21-42), inme saptandı. İskemik inme tanısı alan 18 olguda klinik inme alt tipini %55 PACI, %17 TACI, %17 LACI, %11 POCI oluşturmaktaydı. İSK saptanan 2 hastada anatomik lokalizasyon bazal gangliondu (Tablo 1).

Laboratuvar verilerinde hastanemizin referans değerlerine göre yüksek prokalsitonin, CRP, ESR, IL-6, D-dimer, fibrinojen, LDH, total bilirubin yüksekliği ve düşük lenfosit seviyeleri mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 1: Akut inme ve Covid-19 enfeksiyonlu hastalarının özellikleri

	n:20
Demografik veriler	
Yaş Cinsiyet	72,9 ± 16 (31-95) E/K: 11/9
RT-PCR test (+) saptanması	
İnme öncesi İnme ile beraber	11 (%55) 9 (%45)
Komorbid hastalık	
HT	15 (%75)
KAH	6 (%30)
DM	6 (%30)
KY	2 (%10)
AF	2 (%10)
KBY	2 (%10)
KOAH	1 (%5)
HL	1 (%5)
Malignite	1 (%5)
Şikayet	
Hemiparezi / Hemipleji	17 (%85)
Konuşma bozukluğu	12 (%60)
Bilinç bulanıklığı	12 (%60)
Parestezi	6 (%30)
Baş ağrısı	3 (%15)
Baş dönmesi	3 (%15)
Nöbet	1 (%5)
NIHSS	
0-4	1 (%5)
5-15	13 (%65)
16-20	3 (%15)
21-42	3 (%15)
İskemik inme	18 (%90)
Klinik tipi	
PACI	10 (%55)
TACI	3 (%17)
LACI	3 (%17)
POCI	2 (%11)
Serebralhemoraji	2 (%10)
Anatomik lokalizasyon	
Bazal ganglion	2 (%100)
Prognoz	
Vaka ölüm oranı	6 (%30)

HT; hipertansiyon, KAH; koroner arter hastalığı, DM; diyabetes mellitus, KY; kalp yetmezliği, AF; atriyalfibrilasyon, KBY; kronik böbrek yetmezliği, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HL; hiperlipidemi, malignite, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale Scores, PACI; parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, TACI; total anterior sirkülasyon infarktı, LACI; laküner sendromlu inme, POCI; posterior sirkülasyon infarktı.

Tablo 2: Akut inme ve Covid-19 enfeksiyonlu hastalarının laboratuvar verileri

	n:20	Median (min-max)
Prokalsitonin (µg/L)	20	0,65 (0,02-1,24)
CRP (g/L)	19	0,045 (0,01-2,37)
ESR (U/L)	13	66 (0,2-107)
IL-6 (pg/ml)	10	83,6 (0,42-20,1)
D-dimer (mg/L)	19	6,02 (12,8-486)
Fibrinojen (g/L)	20	4,95 (1,95-9,37)
LDH (U/L)	19	275 (197-744)
Total bilirubin (mg/dl)	20	0,95 (0,2-36)
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	20	1,04 (0,55-3,81)

CRP; C-reaktif protein, ESR; eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6; interlökin-6, LDH; laktatdehidrogenaz.

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamız akut inme ve Covid-19 enfeksiyonu birlikteliğini incelemek için retrospektif olarak tasarlandı. 20 akut inme ve Covid-19 birlikteliği olan hasta saptandı. 2277 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde çalışmada Covid-19'lu 108.571 hastanın %1.4'ünde akut inme meydana geldiği ve olguların %88,6'sında iskemik tipte olduğu saptanmıştır. İnmenin özellikle ileri yaş, vasküler komorbid hastalıklara sahip ciddi enfeksiyonu olan hasta grubunda görüldüğü, daha ağır klinik seyir ve kötü prognoza sahip olduğu vurgulanırken, cinsiyet açısından farklılık bulunmamıştır [15]. Bizim çalışmamızda da cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken, hastalar ileri yaş grubundaydı ve en sık HT olmak üzere DM, KAH gibi vasküler komorbid hastalıklar mevcuttu. Covid-19 ve inme birlikteliğinin genç yetişkinlerde de görülebildiği bilinmektedir [16]. Bizim de 3 hastamız (%15) 55 yaş altındaydı. Bu genç inme hastalarından 2'sinde Covid enfeksiyonu dışında inme için risk faktörü bulunmamaktaydı.

Hastalarımızın %45'i Covid-19 tanısını inme semptomları ile hastane başvuru sırasında aldı. Bunun nedeni özellikle asemptomatik Covid-19 vakalarının akut inme semptomları ile prezente olabilmesi olabilir [17]. Yapılan çalışmalarda Covid-19 ve inme birlikteliği olan hastaların en az yarısının bir veya daha fazla inme semptomu olduğu ve en sık eşiklik eden semptomların hemiparezi veya hemipleji (%66.7), bilinç kaybı veya bilinç düzeyinde azalma (%66.0) ve baş ağrısı (%11.9) olduğu daha az yaygın semptomların afazi, genel halsizlik ve baş dönmesi olduğu gösterilmiştir [18]. Bizim hastalarımızın da %75'inde birden fazla inme semptomu yakınması vardı. Hemiparezi veya hemipleji (%85), bilinç bulanıklığı %60, konuşma bozukluğu (%60) en sık semptomlar iken, parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet gibi semptomlar daha az sıklıkta tespit edildi.

Beyin damar hastalıkları dünyada en fazla fonksiyon kaybına neden olan, yaşam kalitesini en fazla etkileyen ve ölüm nedeni olarak da ikinci sırada yer alan hastalık grubudur. Covid-19 birlikteliği bu yıkıcı etkiyi daha da artırmaktadır [15,18]. Çalışmamızda da hafif inme hasta oranı sadece %5 olup, vaka ölüm oranı %30 gibi yüksek bir oranda izlenmiştir. 105'i Covid-19 pozitif toplam 277 akut inme tanılı hastanın retrospektif analizinde Covid-19 pozitif grupta hastane ölüm oranı %33 iken, Covid-19 negatif grupta %12,9 bulunmuştur [19]. Covid-19'da inme vakalarının %87 iskemik tipte olup, büyük damar oklüzyonu sık görülmektedir. Büyük damar oklüzyonu yüksek D-dimer seviyeleri veya diğer koagülopati belirtileri olan veya pulmoner emboli ve venöz trombozu olan bireylerde, öncelikle kardiyembolizm veya

paradoksal emboliden ve daha az sıklıkla büyük damar arter ateroskleroza ve plak rüptüründen kaynaklanıyor olabilir [15]. Çalışmamızda en sık görülen klinik inme tipi PACI (%55), en az POCI (%11) olarak saptandı. Laküner inme oranı %17 gibi düşük oranda saptandı. Büyük damar oklüzyonu etiolojisinde paradoksal emboli düşündürülecek pulmoneremboli ve venöz tromboz olgumuz yoktu. AF hastalarımızın %10'unda mevcuttu.

Pandemi döneminde hemorajik inme oranı daha yüksek bulunmuştur [20]. Bununla birlikte Covid-19 enfeksiyonunda iskemik inmeye kıyasla çok daha nadirdir (%0.3) ve mortal (%44,7) seyretmektedir [21]. 188 İSK'sı olan Covid-19 hastasındaki verilerde medyan yaş 58, erkek cinsiyet hakimiyeti ve lobar (%56) tip kanamanın daha sık görüldüğü ve hastaların %75'inin daha önce antikoagülan tedavisi aldığı saptanmıştır [22]. Çalışmamızda İSK iskemik inmeye kıyasla çok daha az sıklıkta; ileri yaş (66 ve 67) 2 erkek hastada (n:2, %10) bazal ganglionlarda saptandı. Her iki hastada antiagregan/antikoagülan kullanım öyküsü yoktu, bir hastamız düzenli antihipertansif tedavi kullanmaktaydı. Her iki hasta şifa ile taburcu oldu. Covid-19 enfeksiyonu ve İSK'nın ilişkili olup olmadığı belirsizdir. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörlerine afinitesinden dolayı, virüsün intrakraniyal arterlere doğrudan zarar vererek damar duvarı yırtılmasına yol açması mümkün gözükmektedir. Ayrıca, RAS'ın (Renin anjiyotensin sistemi) aşağı regülasyonu kan basıncını yükseltebilir ve HT tanısı almış hastaları hemorajik inme açısından daha yüksek risk altına sokabilir [23].

Covid-19 hastalarında ilk başvurudaki yüksek D-dimer (D-dimer>2500 ng/mL) seviyeleri, hastanede yatış sırasında pıhtılaşma ile ilişkili komplikasyonlar (tromboz veya kanama), kritik hastalık ve artmış mortalite için anlamlı bulunmuştur [24-26]. Ayrıca trombotik komplikasyonu olan hastalarda, olmayanlara göre ESR, CRP, fibrinojen, ferritin ve prokalsitonin daha yüksektir [26]. Çalışmamızın laboratuvar verilerinde hastanemizin referans değerlerine göre yüksek prokalsitonin, CRP, ESR, IL-6, D-dimer, fibrinojen, LDH, total bilirubin yüksekliği ve düşük lenfosit seviyeleri mevcuttu. Bu da Covid-19 enfeksiyonuna bağlı hiperkoagülibiteyi göstermektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülasyon Covid-19 hastalarında trombotik hastalık riskini azaltmak için önerilmektedir [27] ve biz de tedavide DMAH uyguladık. Covid-19'da trombositopeni ve fibrinojen düşüklüğü ile seyreden dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ise nadir olarak gözlenmekle birlikte, hastalarda artmış kanama riski yaratmaktadır [26] İSK hastalarımızda D-dimer yüksek saptanırken, DİK bulguları yoktu.

Tüm bu sonuçların yanında çalışmamızın bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. İlk olarak sadece yoğun bakım hastalarının çalışmaya kabul edilmesi nedeni ile hafif kliniğe sahip olgular değerlendirilemedi. İkinci olarak hastalar özellikle temas izolasyonunun gerektirdiği kısıtlılıklar nedeni ile doppler ultrason, ekokardiyografi, holter elektrokardiyografi gibi tetkikler yapılarak inme etyolojisi açısından sınıflandırılmadılar.

Covid-19 komorbid hastalığı olan yaşlılarda iskemik tip inme riskini artırır, ağır klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Koagülasyon ve inflamatuvar belirteçler trombotik komplikasyonu olan hastalarda yüksektir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

[1] Uday Jain.. Effect of COVID-19 on the Organs. Cureus 2020 Aug; 12(8): e9540.

[2] Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. In.Vol 194. Clinical Neurology and Neurosurgery: Elsevier B.V.; 2020:105921–105921.

[3] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

- [4] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5:279–284. doi: 10.1136/svn-2020-000431
- [5] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- [6] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
- [7] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- [8] Li Y, Man Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke & Vascular Neurology* 2020;5:e000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
- [9] Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, Alberici A, Baldelli E, Benini M, Bonacina S, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology.* 2020;95:e910–e920. doi: 10.1212/WNL.00000000000009848
- [10] Beyrouth R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, Humphries F, Jäger HR, Losseff NA, Perry RJ, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:889–891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586
- [11] Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol.* 2008;7:341–353. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70061-9
- [12] Shao IY, Elkind MSV, Boehme AK. Risk factors for stroke in patients with sepsis and bloodstream infections. *Stroke.* 2019;50:1046–1051. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023443
- [13] Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:594–604. doi: 10.1038/nrneurol.2016.125
- [14] Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. pmid:32492712
- [15] Nannoni S, Groot de R, Bell S and Markus S M. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 2021, Vol. 16(2) 137–149
- [16] Ashrafi F, Zali A, Ommi D, et al. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series. *Neurological Sciences* volume 4;2020: 1985–1989
- [17] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382(20). e60e60.
- [18] Siow I, Lee S. K, Zhang J.Y. J, Saffari E. S, Ng A, and Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 30, No. 3 (March), 2021: 105549
- [19] Dharmoon S. M, Thaler A, Gururangan K, Kohli A, Sisniega D, Wheelwright D, et al. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection. *Stroke.* 2021;52:48–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031668
- [20] You Y, Niu Y, Sun F, Zhang J, Huang S, Ding P, Wang X. Impact of COVID-19 pandemic on haemorrhagic stroke admissions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e050559. doi:10.1136/bmjopen-2021-050559

- [21] Syahrul S, Maliga A. H, Ilmawan M, Fahrhani M, Mamada S. S, 0002-7813-21645, Fajar K. J, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2021 Jan 19;10:34. doi: 10.12688/f1000research.42308.1.eCollection 2021.
- [22] Nikolaos Panagiotis Margos P. N, Meintanopoulos S. A, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *Journal of Clinical Neuroscience* 89 (2021) 271–278
- [23] Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging*. 2020; 12: 10022–10034.
- [24] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30566-3
- [25] Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*.
- [26] Al-Samkari H, Karp Leaf S. R, Dzik H. W, Carlson C.T. J, Fogerty E. A, Waheed A. Et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *blood*© 2020;136:4;489-500
- [27] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–26.

Bir Diş Hekimliği Fakültesinde Stajyer Öğrenciler, Uzmanlık Öğrencileri ve Öğretim Üyelerinin COVID-19 Pandemisine Yönelik Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Analitik Araştırma

Evaluation of the Knowledge Levels of Interns and Specialty Students and the Lecturer About Infection Control Measures Toward the COVID-19 Pandemic in a Faculty of Dentistry: Analytical Research

Uğur Burak TEMEL ^{1*}, Esra NURLU TEMEL ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Etkili aşıların bulunmuş olmasına rağmen, COVID-19 pandemisinin yayılmasını engelleyen en etkili yöntem olarak kabul edilen enfeksiyon kontrol önlemleri, güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde stajyer öğrenci, uzmanlık öğrencisi ve öğretim üyelerinin COVID-19'a karşı alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesidir.

Materyal-metot: Çalışmada, COVID-19'a karşı alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili bilgi düzeyini değerlendiren 20 soruluk bir anket, stajyer öğrenci, uzmanlık öğrencisi ve öğretim üyelerinden oluşan 234 kişiye Mayıs 2021'de uygulandı. Elde edilen veriler, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ve Kruskal Wallis testi kullanarak analiz edildi.

Bulgular: Gönüllülerin COVID-19 enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi puan ortalamaları ise 46 puan üzerinden, $30,79 \pm 5,60$ olarak tespit edildi. Öğretim üyelerinin COVID-19 enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi puanları, 4. ve 5. sınıf öğrencileri ve uzmanlık öğrencilerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Uzmanlık öğrencileri ile 4. ve 5. sınıf öğrencileri arasında ise toplam puan açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Diş hekimlerinin enfeksiyon kontrol yöntemleri ile ilgili bilgi düzeyleri belirli aralıklarla değerlendirilmeli, eksikler eğitim seminerleri ile giderilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, diş hekimliği fakültesi, sorveyler ve anketler, hastalık salgınları

Alınış / Received: 10.10.2021 Kabul / Accepted: 21.03.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Although effective vaccines have been found, infection control measures, which are considered the most effective method to prevent the spread of the COVID-19 pandemic, remain up-to-date. The aim of this study is to evaluate of knowledge levels of interns and specialty students and lecturer about infection control precautions toward COVID-19 at Süleyman Demirel University, Faculty of Dentistry.

Material-method: In the study, 20-questions questionnaire assessing the level of knowledge about infection control measures to be taken against COVID-19 was performed to a group of 234 interns, specialty students and lecturer in May 2021. The obtained data were analyzed using descriptive statistical methods and Kruskal Wallis test.

Results: The mean score of the knowledge level of the volunteers about the COVID-19 infection control measures was determined as 30.79 ± 5.60 out of 46. The knowledge level scores of lecturers about COVID-19 infection control measures were found to be significantly higher than 4th-5th grade students and specialty students ($p < 0,05$). No significant difference was found between the specialty students and the 4th-5th grade students in terms of total scores ($p > 0,05$).

Conclusion: Knowledge level about infection control methods of dentists, who are at great risk for infectious diseases, should periodically evaluated and deficiencies should be eliminated with training seminars.

Keywords: COVID-19, dental faculty, surveys and questionnaires, disease outbreaks



1. Giriş

Dünya genelinde, 2019 yılının sonunda koronavirüs yeni bir yüzle ortaya çıktı ve hızla yayılarak pandemiye neden oldu [1]. Geçtiğimiz 10 yıl içinde, ciddi enfeksiyonlara neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsün (SARS-CoV) ve ortadoğu solunum sendromu koronavirüsünün (MERS-CoV), koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin öncüleri olduğu görülmektedir [2-4]. Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun bulaşma katsayısının (R_0) dünya sağlık örgütü tarafından 2-2,5 arasında olduğu tahmin edilmekte, SARS-CoV (1,7-1,9) ve MERS-CoV (< 1) dan daha yüksek bir bulaştırıcılık potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir [5]. Enfeksiyonun ana kaynağının enfekte kişiler olduğu bilinmesine rağmen asemptomatik seyir gösteren hastalar toplum ve sağlık hizmeti veren bireyler için potansiyel bulaş riski oluşturmaktadır [6].

Yeni koronavirüsün insandan insana damlacık, temas ve aerosol yolu ile bulaşabileceği bildirilmektedir [3]. Ayrıca çalışmalar, COVID-19'un tıbbi tedaviler sırasında oluşan aerosoller sayesinde hava yoluyla taşınabileceğini de desteklemektedir. Kapalı bir alanda, yüksek aerosol konsantrasyonlarına maruz kalındığında, aerosol iletiminin potansiyel bir bulaşma yolu olabileceği düşünülmektedir [2]. Bir çalışmada aerosol oluşturan prosedürlerden sonra virüsün aerosolde 3 saate kadar canlı kalabildiği ve tespit edilebildiği gösterilmiştir [7]. Diş tedavileri sırasında kullanılan yüksek devirli el aletleri, ultrasonik cihazlar diş hekimi, yardımcı personel ve hastalar için olası tehlikeler içeren aerosoller üretir [4]. Dental işlemler sırasında oluşan aerosollerin havada ve yüzeylerde birkaç saat kalabildiği düşünüldüğünde, diş hekimlerine ve yardımcı personellerine hastalığın kolaylıkla bulaşabileceği göz ardı edilmemelidir. Bunun yanında, virüs ile enfekte olma olasılığı yüksek olan bu dental ekip, patojeni diğer bir hastaya ve aile yakınlarına taşıyabilecek potansiyel konaklar olabilir [8].

SARS-CoV-2'nin yeni bir virüs olması, diğer benzer viral etkenlere göre bulaşma potansiyelinin yüksek olması, mutasyona bağlı olarak aşırı dirençli yeni varyantların oluşma ihtimali, mortal seyir göstermesi veya sekeller bırakabilmesi ve etkili bir antiviral tedavinin henüz bulunamamış olması gibi sebeplerden dolayı, enfeksiyon kontrol önlemleri pandeminin sınırlandırılmasında en etkili yöntemler olarak kabul görmeye devam etmektedir [2,9-11].

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Amerikan Dış Hekimleri Birliği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ülkemiz Sağlık Bakanlığı dış hekimleri ve dişhekimleri yardımcı personeline COVID-19'ın bulaşmasını ve yayılmasını engellemek amacıyla enfeksiyon kontrol önlemleri ve çalışma rehberleri yayınlamışlardır [12-15]. Diğer bulaşıcı enfeksiyonların yayılmasını engellemek için alınan önlemlerde olduğu gibi bu öneriler arasında da kişisel koruyucu ekipmanın kullanılması, el yıkama, detaylı hasta değerlendirmesi, lastik örtü izolasyonu, antiretraksiyon döner el aleti, dental işlemlerden önce ağızın çalkalanması ve kliniğin dezenfeksiyonu yer almaktadır. Bunun yanında, COVID-19 pandemisinde dış hekimlerinin bilgilerini ve hastalığın yayılmasını engellemek için alınması gereken önlemleri artırmak amacıyla hastalığın belirti ve semptomlarını, bulaşma yollarını ve sevk mekanizmalarını detaylı olarak irdeleyen derlemeler ve çalışmalar literatürde yer almaktadır [2-8,16,17].

Dış hekimliği lisans dersleri içerisinde enfeksiyon kontrol yöntemlerine yer verildiği ancak kan yolu ile bulaşan hastalıkların, solunum yolu ile bulaşan hastalıklara göre daha ön planda tutulduğu düşünülmektedir. Örneğin pandemiden önce aerosol üreten dental klinik uygulamalarda alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin içerisinde cerrahi maske dışında hava yolu ile bulaşan mikroorganizmaların bulaşmasını engelleyen maskelerin kullanımının (N95/FFP2) göz ardı edildiği bilinmektedir. COVID-19 gibi bulaşıcılığı yüksek bir salgın sırasında enfeksiyon kontrol önlemleri konusundaki bilgilerinin ve kişisel koruyucu ekipman kullanımının önemi artmıştır. Hatta pandemi sonrasında da bu önlemlerin devam edeceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesinde klinikte hasta bakan stajyer öğrenci, uzmanlık öğrencisi ve öğretim üyelerinin COVID-19'a karşı alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı 2021-2021-04-25T14_13_21 nolu ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 11/201 sayılı kararı ile onaylandı ve Süleyman Demirel Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi'nde Mayıs 2021'de pandemi devam ederken, internet tabanlı bir yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Ankete klinikte hasta bakan, gönüllü 4. ve 5. sınıf stajyer dış hekimliği öğrencileri, uzmanlık öğrencileri ve öğretim üyeleri katıldı. Çalışmanın gücü (örneklem büyüklüğü) %50 yanıt dağılımı, %5 hata payı ve %95 güven aralığı ile hesaplandığında 178 olarak bulundu ve 234 gönüllü anketi yanıtladı.

Anketin hazırlanması için, 1 uzman dış hekim ve 1 enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından ilgili literatürler, ulusal ve uluslararası kılavuzlar (WHO, CDC, ADA, Sağlık Bakanlığı) gözden geçirildikten sonra bir soru havuzu oluşturdu. Daha sonra içerinde soru havuzunu oluşturan hekimlerin de bulunduğu, 5 enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı ve 5 uzman dış hekiminden oluşan 10 kişilik bir ekip kuruldu. Ekip, bu soru havuzundan COVID-19 pandemisinde dental işlemler sırasında alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili bilgi düzeyini değerlendiren soruları seçti. Soruların seçilmesi sırasında, her öneri ve eleştiri değerlendirilerek bir anket oluşturuldu. Oluşturulan anket tekrar tüm ekibe okunup tam bir uzlaşma sağlandıktan sonra son halini aldı. Daha sonra anket Google Formlara aktararak e-anket formu hazırlandı ve formun linki fakültedeki tüm 4. ve 5. sınıf öğrencilerine, uzmanlık öğrencilerine ve öğretim üyelerine gönderildi.

Anketteki ilk 3 soru demografik verileri içermektedir. Sonraki soru gönüllülerin COVID-19 ile ilgili edindikleri bilgilerin kaynaklarını sorgulamakta ve diğer 16 soru ise COVID-19 pandemisinde dental işlemler sırasında alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemleri bilgi düzeyini değerlendirmektedir. Her soruda, seçeneklerde işaretlenen doğru şık 1 puan olarak kabul edildi. Anketin tamamını doğru yanıtlayan gönüllü 46 puan alırken, 23 puan ve altı zayıf (%50 altı), 24-37 (%51-80) arası tatmin edici, 38 ve üzeri (%81 üzeri) ise iyi bilgi düzeyine sahip gönüllü olarak belirlendi.

Tüm verilerin analizi, Statistical Package for Social Sciences istatistik yazılımı (sürüm 22; SPSS Inc., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ve normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılmamış veriler için ortanca, minimum-maksimum değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzdeler kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için İş

Durumuna Göre Toplam Puan Analizi için Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmada yer alan 234 katılımcının %37,2'si (87) erkek, %62,8'i (147) kadındı. Yaşlara göre dağılım incelendiğinde 20-29 yaş arası %90,2 (211), 30-39 yaş arası %3,8 (9), 40-49 yaş arası %4,7 (11), 50-59 yaş arası %1,3 (3) gönüllü anketi yanıtladı. Katılımcıların %80,3'ü (188) 4. ve 5. sınıf öğrencisi, %13,7'si (32) uzmanlık öğrencisi, %6'sı (14) ise öğretim üyesiydi. Anketi yanıtlayanların COVID-19 ile ilgili bilgi kaynaklarına ait verdikleri cevapların dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir. Anketin ilk 4 sorusu dışında puan alınan ve bilgi düzeyi değerlendiren 16 soru ve katılımcıların verdikleri cevaplara göre sayı ve yüzdeleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların bilgi düzeyini değerlendiren sorulara verdikleri cevaplar

	N	%
5. Covid-19 hangi yol/yollar ile bulaşır?		
Damlacık yoluyla bulaş*	212	90,6
Temas yoluyla bulaş*	155	66,2
Aerosol yoluyla bulaş*	217	92,7
6. Hastadan aldığınız anamnez sırasında aşağıdaki semptomlardan hangisi veya hangileri mevcutsa hastada Covid-19 olduğundan şüphelenirsiniz?		
Ateş*	179	76,5
Öksürük*	170	72,6
Nefes darlığı*	174	74,4
Kas ve eklem ağrısı*	164	70,1
Yorgunluk*	132	56,4
Baş ağrısı*	113	48,3
Bulantı ve kusma*	103	44
İshal*	114	48,7
Koku ve tat kaybı*	174	74,4
Semptom yok*	50	21,4
7. Covid-19 hastası ile teması olan kişiler en erken kaç gün sonra dış tedavisine kabul edilebilir?		
5 gün	3	1,3
7 gün	5	2,1
10 gün*	49	20,9
14 gün	131	56
21 gün	46	19,7
	N	%

8. Covid-19 hastalığını farklı şekilde geçiren hastaların dış tedavisine alınma süreleri ile ilgili verilen bilgi/bilgilerden doğru olanları işaretleyiniz.

Covid-19 hastalığını asemptomatik veya hafif olarak geçiren kişiler en erken 10 gün sonra dış tedavisine alınabilirler.*	120	51,3
Covid-19 hastalığını hastanede yatarak geçiren kişiler en erken en 14 gün sonra dış tedavisine alınabilirler.*	140	59,8
Covid-19 hastalığında; yoğun bakımda, tedavi alarak geçirmiş hastalar en erken 20 gün sonra dış tedavisine alınabilirler.*	111	47,4
Covid-19 hastalığını geçirmiş olan immünsüpresif hastalar (kanser, HIV ve steroid vb ilaç kullanan hastalar) en erken 20 gün sonra dış tedavisine alınabilirler.*	78	33,3

9. Covid-19 pandemisi sırasında, dental tedavi uygulamalarından önce kişisel koruyucu ekipmanın (KKE) giyim sırası aşağıdakilerden hangisidir?

Bone-önlük-maske-gözlük-yüz koruyucu siper-eldiven*	64	27,4
Bone-maske-gözlük-önlük-yüz koruyucu siper-eldiven	46	19,7
Önlük-maske-gözlük-yüz koruyucu siper-bone-eldiven	18	7,7
Önlük-maske-gözlük-bone-yüz koruyucu siper-eldiven	106	45,3

10. Covid-19 pandemisi sırasında, dental tedavi uygulamalarından sonrası kişisel koruyucu ekipmanın (KKE) çıkarma sırası aşağıdakilerden hangisidir?

Maske-eldiven-yüz koruyucu siper-gözlük-önlük-bone	10	4,3
Eldiven-yüz koruyucu siper-gözlük-önlük-bone-maske*	93	39,7
Eldiven-yüz koruyucu siper-gözlük- bone-önlük-maske	121	51,7
Maske-önlük-eldiven-yüz koruyucu siper-gözlük-bone	10	4,3

N %

11. El hijyeni hakkında verilen bilgilerden hangisi veya hangileri doğrudur?

El hijyeninin sağlanmasında el yıkama, alkol bazlı el anti septiği kullanımından üstündür*	152	65
Eldiven kullanmadan önce el hijyeni sağlanmalıdır*	191	81,6
El hijyeni sağlanması için ellerin minimum 20 saniye yıkanması gerekir*	201	85,9
Eldiven giydikten sonra alkol bazlı el antiseptiği ile el hijyeni sağlanır	24	10,3

12. Covid-19 pandemisi sırasında teşhis için radyografa ihtiyacınız olursa öncelikle hangisini tercih edersiniz?

Panoramik radyograf*	224	95,7
Periapikal radyograf	10	4,3

13. C ovid-19 pandemisi sırasında diş tedavisi öncesi ağız çalkalama konusunda aşağıdaki işlemlerden hangisi veya hangilerini uygulamayı tercih edersiniz?

Herhangi bir gargara kullanmam	12	5,1
%1'lik hidrojen peroksit solüsyonu ile çalkalama öneririm*	170	72,6
%0,2'lik povidon iyot solüsyonu ile çalkalama öneririm*	82	35
%0,2'lik yardımcı alkol içermeyen klorheksidin solüsyonu ile çalkalama öneririm	83	35,5

14. Covid-19 pandemisi sırasında diş tedavisi öncesinde rubber-dam uygulaması ve kullanılacak tükürük emici konusunda hangi prosedürleri uygulamayı tercih edersiniz?

Rubber-dam uygulamayı tercih etmem	15	6,4
Hastanın burnunu da örtecek şekilde bir rubber-dam uyguladım*	123	52,6
Çift tükürük emici veya gücü artırılmış bir tükürük emici kullandım*	189	80,8
Dental ünitede bulunan standart tükürük emicisini kullandım	50	21,4

N %

15. Covid-19 pandemisi sırasında aşağıda belirtilen dental tedavilerden hangisi veya hangilerinin bulaş açısından yüksek risk oluşturduğunu düşünüyorsunuz?

Hava su spreyi kullanımı*	213	91
Döner aletler ile restoratif ve pedodontik işlemler*	215	91,9
Endodontik tedavi*	150	64,1
Kron kesimleri*	192	82,1
Kavitron ile diş taşı temizliği*	206	88
Mekanik yöntemle diş taşı temizliği	39	16,7
Atravmatik restoratif veya kemomekanik yöntemlerle çürüğün uzaklaştırılması	33	14,1
Apse direnağı ve yara irrigasyonu*	55	23,5
Elektrokoter ve lazer kullanımı*	44	18,8

16. Covid-19 pandemisi sırasında yüzeylerin dezenfekte edilmesi ile ilgili aşağıdakilerden hangi veya hangilerini tercih edersiniz?

%78'lik etil alkol*	154	65,8
%0,5'lik hidrojen peroksit*	65	27,8
%0,1'lik sodyum hipoklorit*	152	65

17. Covid-19 pandemisi sırasında hastadan alınan polisülfid, polivinil siloksan ve ZOE esaslı ölçü maddeleri hasta ağızından çıkarıldıktan sonra su ile yıkanır ve 10 dakika süre ile %5,25'lik sodyum hipoklorit solüsyonunda bekletilir.

Doğru*	87	37,2
Yanlış	36	15,4
Bilgim yok	111	47,4

N %

Soru 18. Covid-19 pandemisi sırasında hastadan alınan aljinat ve polieter ölçü maddeleri hasta ağızından çıkarıldıktan sonra su ile yıkanır ve %5,25'lik sodyum hipoklorit bir sprey aracılığı ile ölçüye püskürtülür ve küvette 10 dakika bekletilir.

Doğru*	107	45,7
Yanlış	22	9,4
Bilgim yok	105	44,9

Soru 19. Covid-19 sırasında diş tedavisine gelen hastaların almaları gereken önlemlerle ilgili düşüncelerinizi belirtiniz.

Sağlıklı yetişkinlerin kliniğe tek başına gelmeleri gerekir*	219	93,6
Hastalar diş tedavisine gelirken yanlarında çanta ve benzeri bir eşya getirmemelidir*	134	57,3
Hastalar dental ünite oturmadan önce ellerini alkol bazlı bir solüsyonla veya su ve sabunla dezenfekte etmelidir*	201	85,9

Soru 20. Covid-19 pandemisi sırasında dental işlemler konusundaki önlemlerden doğru olanları işaretleyiniz.

Hastalara 45 dakikadan fazla zaman ayrılmamalıdır*	212	90,6
Randevular arasında ortamdaki aeresolün tahliyesi için en az 30 dk süre bırakılmalıdır	216	92,3
Aeresol oluşturmayacak işlemlerin yapılacağı fiziki mekanlar belirlenirken ünit araları en az 2m olmalı, aeresol oluşturacak işlemler ise izole alan ve ünitlerde yapılmalıdır*	218	93,2
Tedaviler sırasında dikiş atılması gerektiğinde rezorbe olabilen sutür tercih edilmelidir*	193	82,5

*Doğru olan veya puanı olan cevapları gösterir

Gönüllülerin COVID-19 enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi puan ortalamaları tatmin edici (30,79±5,60) olarak tespit edildi. Öğrencilerin %9,04'ünün zayıf, %84,58'inin tatmin edici, %6,38'inin ise iyi bilgi düzeyine sahip olduğu tespit edildi. Uzmanlık öğrencilerinden ve öğretim üyelerinden zayıf bilgi düzeyine sahip bir katılımcı tespit edilmedi. Uzmanlık öğrencilerinin %93,75'i tatmin edici, %6,25'i iyi bilgi düzeyine sahipken, öğretim üyelerinin %85,72'sinin tatmin edici, %14,28'inin iyi bilgi düzeyine sahip olduğu belirlendi.

Yapılan Kruskal Wallis testi sonucuna göre; öğretim üyelerinin COVID-19 enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi puanları, 4. ve 5. sınıf öğrencileri ve uzmanlık öğrencilerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Uzmanlık öğrencileri ile 4. ve 5. sınıf öğrencileri arasında ise toplam puan açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Katılımcıların iş durumlarına göre aldıkları puanlar Tablo 2'de gösterilmiştir (p<0,05).

Tablo 2. Katılımcıların iş durumuna göre COVID-19 enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi puan analizi

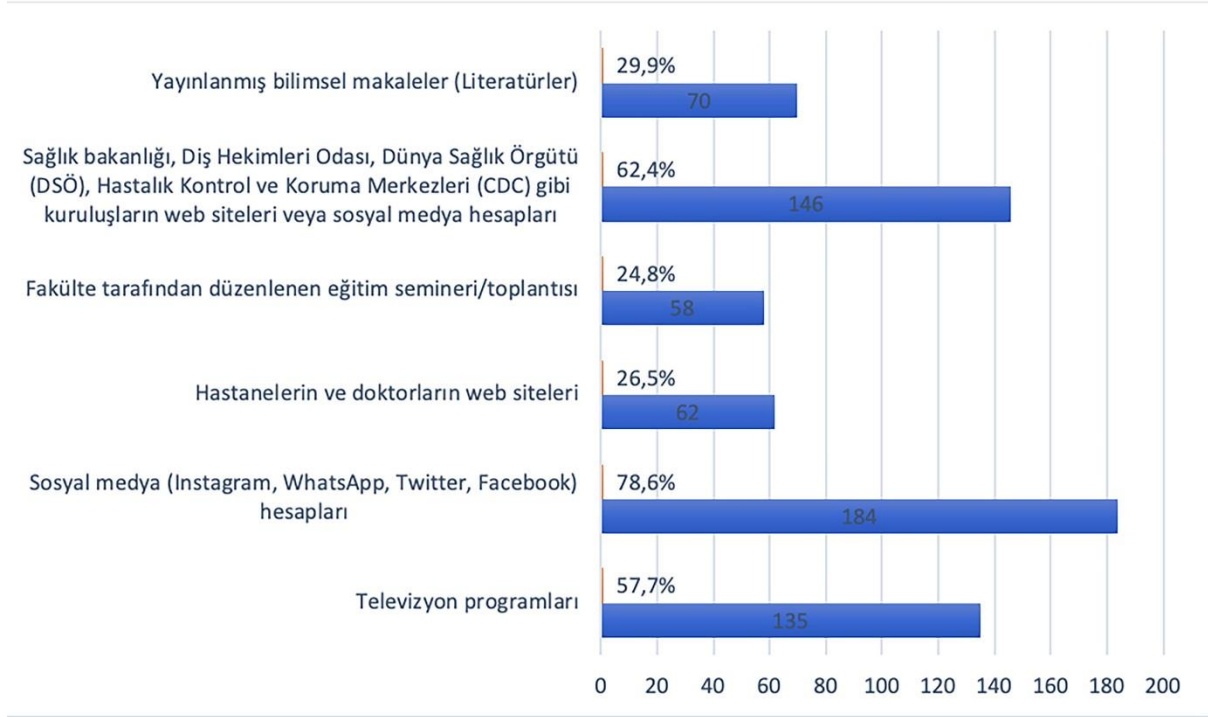
	N	Ortalama	Standart Sapma	p
4.-5. sınıf öğrencisi	188	30,45	5,77	0,021
Uzmanlık öğrencisi	32	31,12	4,75	
Öğretim üyesi	14	34,57	3,63	
Toplam	234	30,79	5,60	

Kruskal Wallis testi, N: sayı

4. Tartışma ve Sonuç

Dental prosedürlerin gerçekleştirildiği yüksek devirli el aletlerinde kullanılan frezlerle dişlerin teması sonucu ortaya çıkan ısının, pulpada yaratacağı patolojik değişikliklere engel olmak için su soğutmasının kullanılması gerekliliği evrensel bir fikir birliğidir. Ancak su soğutması ağız boşluğundaki kan ve tükürük gibi vücut sıvıları ile birleştiğinde biyoaerosoller oluşmaktadır. Bu biyoaerosoller genellikle bakteri, mantar ve virüslerle kontamine edilir. Bunun yanında uzun bir süre havada kalabilirler ve diş hekimleri veya diğer hastalar tarafından solunma potansiyeline sahiptirler [18]. Sağlık merkezleri ve diş kliniklerinde bulunan bioaerosollerdeki mikroorganizma varlığını değerlendiren bir derleme; 17 araştırmadan elde edilen veriler ışığında, dental kliniklerden alınan kültürlerde toplam 38 tip mikroorganizma ürediğini tespit etmiştir. Bu bakterilerin sudan, deriden ve oral kaviteden kaynaklandığını ifade etmişlerdir [19]. Bunlara ek olarak son zamanlarda yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı konulmuş 12 hastada, hastaneye yatıştan sonra (0-7 gün) alınan tükürük örneklerinin 11 tanesinde SARS CoV-2 tespit edilmiştir [20]. Tükürük ve tükürükle birleşerek oluşan aerosollerle yakından ilişkide olan diş hekimlerinin salgındaki rolü büyüktür. Yayılımı engellemek ve bulaşı azaltmak için alınacak önlemler hayati önem taşımaktadır. Bu sebeple çalışmamız, pandemi sırasında hastalar ile teması yüksek olan diş hekimlerinin, enfeksiyon kontrol önlemleri bilgi düzeylerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Bu çalışmada, katılımcıların %78,6'sı sosyal medyadan ve %68,4 Sağlık Bakanlığı, Diş Hekimleri Odası, DSÖ, CDC gibi kuruluşların web sitelerinden COVID-19 ile ilgili bilgi alırken %29,9, %26,6 ve %24,8'i sırasıyla yayınlanmış bilimsel makale, hastane-doktorların web siteleri ve fakülte tarafından düzenlenen eğitim seminerlerinden bilgi aldıklarını belirtmişlerdir (Grafik 1). Toplamda 1958 Türk dişhekimliği katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada, COVID-19 ile ilgili bilgilere çoğunlukla "hekimlerin kişisel web sitelerinden/sosyal medya hesaplarından" (%96,27) ve "Sağlık Bakanlığı, DSÖ gibi resmi kurumların ve meslek kuruluşlarının web sitelerinden, ve/veya sosyal medya hesaplarından (%91,37) ulaşıldığı bildirilmiştir [21]. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda bilgi kaynağı olarak en fazla sosyal medya seçeneğinin işaretlenmesi, çalışmaya katılan gönüllerin, sosyal medyayı sıklıkla kullanan bir grup olan öğrenci sayısının yüksek olmasına bağlanabilir. Aynı çalışmada; çalışmamızla benzer olarak (%24,8) COVID-19 ile ilgili bilgilendirme toplantılarına katılan Türk diş hekimlerinin yüzdesi %26,65 olup, bu yüzdenin COVID-19 açısından yüksek risk altındaki diş hekimleri için çok düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu toplantıların sayısının artırılması ve dişhekimlerinin toplantılara katılımının zorunlu hale getirilmesi gerektiği savunulmuştur [21]. Bunun yanında doğru ve uygulanabilir bilgilere ulaşmak için öğrencilerin bilimsel makaleler konusundaki farkındalıkları artırılmalıdır [22]. Çünkü sosyal medya ve mesajlaşma uygulamaları ile COVID-19 hakkında yanlış bilgilendirmelerin olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [23]. Bu nedenle hekimlerin doğru ve bilimsel bilgileri doğru kaynaklardan edinmesi büyük önem taşımaktadır.



Şekil 1: Katılımcıların COVID-19 ile ilgili bilgi edindikleri kaynaklarının dağılımı

Bu çalışmada, COVID-19'un bulaşma yolları sorgulandığında damlacık (%90,6) ve aerosoller yoluyla cevabı (%92,7) neredeyse katılımcıların tamamı tarafından işaretlenirken, temas yoluyla doğru cevabı neredeyse katılımcıların yarısı tarafından işaretlenmiştir. Oysa yapılan bir çalışmada SARS- CoV-2'nin kartonda 24 saat, plastik ve çelik yüzeylerde ise 2-3 gün yaşadığı bildirilmiştir [7]. Diş hekimlerinin salgın sırasında oynadığı rolün büyüklüğü düşünüldüğünde, bu konudaki eğitim ve bilgilendirme toplantılarının artırılması gerektiği düşünülmektedir.

COVID-19'un semptomlarının sorgulandığı ve tüm şıkların doğru olduğu seçeneklerde en yüksek (%76,5) öksürük semptomu işaretlenmiştir. Bu konuda bilginin eksik olduğu düşünülmektedir. Pandemi sırasında fakülteye başvuran hastalar, öncelikle bir triaja uğradıkları ve sonra kliniklere geçtikleri için, hekimlerin semptomları değerlendirme konusundaki algıları çok gelişmemiş olabilir.

COVID-19 hastası ile teması olan ve bu hastalığı farklı klinik şartlarda geçiren hastaların diş tedavisine alınma sürelerinin sorgulandığı soruda da %59,8'i geçen bir doğru cevap sonucu elde edilemedi. Bunun nedeni; literatürde COVID-19'un inkübasyon süresinin 5-6 gün olarak tahmin edilmesine rağmen 14 güne kadar uzadığını bildiren yayınların olması ve kesin bir bilginin net olarak verilmemesi olabilir [2,7]. Bunun yanında anketin değerlendirilmesinin bittiği anda bile Sağlık Bakanlığı sitesinde temaslı izolasyon süresi 10 günden 14 güne çıkarılmıştır.

Kişisel koruyucu ekipmanı giyme ve çıkarma sırasının sorgulandığı sorulara verilen doğru cevap oranı (sırasıyla %27,4, %39,7) oldukça düşük bulunmuştur. Bu konuda, sağlık kuruluşlarındaki enfeksiyon komitelerinin, görsel olarak giyim ve çıkarma işlemlerinin gösterildiği panoları kliniklere uygun yerlere yerleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anketteki diğer sorular, COVID-19 pandemisi sırasında el hijyeni, tercih edilmesi gereken radyograf, aerosol miktarı ve virüs yükünü azaltmaya yönelik alınması gereken önlemler, dental tedavilerdeki riski yüksek işlemlerin belirlenmesi, yüzeylerin ve alınan ölçülerin dezenfeksiyonu, hastaların klinikte alması gereken önlemler ile ilgiliydi. Bu sorulardan en dramatik olarak yanlış cevaplanan sorular, dental tedavilerdeki riski yüksek işlemlerin belirlendiği ve alınan ölçülerin dezenfeksiyonu ile ilgiliydi. Riski yüksek dental işlemlerden olan apse drenajı ve yara irrigasyonu, elektrokoter ve lazer kullanımı %23,5 ve %18,8 oranında işaretlenmiştir. Bu işlemlerin aerosol oluşturmayacağı düşünülmüş olabilir. Ölçü maddelerinin dezenfeksiyonu konusundaki bilgi eksikliğinin nedeni, literatürde diş hekimlerine COVID-19 ile ilgili enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında önerilerde bulunan birçok kılavuz [1-15] bulunmasına rağmen bunlardan çok az rehberin [2] bu konu ile ilgili bilgi vermesi olabilir.

Literatürde COVID-19 ile ilgili diş hekimleri arasında yapılan anketlerde bilgi düzeyi ile birlikte tutum, farkındalık ve algı gibi yaklaşımları da değerlendirilmesi tespit edilmesine rağmen bilgi düzeyinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır [24]. Farkındalık, tutum ve algı gibi nicel değerlerin analiz edileceği bir anket çalışmasında; yeni çıkmış olan bir pandemiye yönelik soruların bulunmaması veya elde edilen anket sorularının geçerlilik-güvenilirlik testlerinin yapılmamış olması bizi sadece enfeksiyon kontrol önlemlerini değerlendiren daha nitel bir analiz yapmaya yönlendirdi.

Çalışmamızda elde edilen enfeksiyon kontrol önlemleri bilgi düzeyi (30,79±5,6) 24-37 arasında tatmin edici düzeyde bulunmuştur. Diş hekimliği öğrencilerinin bilgi düzeyini çalışmamıza benzer puanlama ile değerlendiren bir araştırma, öğrencilerin COVID-19'un nedenine ilişkin bilimsel bilgi düzeylerini nispeten düşük (~%50) bulmuştur. Bunun nedeninin öğrencilerin çoğunun, hastalıkla ilgili temel bilgi kaynaklarının bilimsel olarak resmi web sitelerinden ziyade sosyal medya ve TV olduğunu beyan ettiklerinden olduğunu savunmuşlardır. Çünkü bu kaynaklar, hastalığın bilimsel bilgileriyle ilgili çok çelişkili haberlere sahiptir ve öğrencileri yanıltabilirler [25]. Çalışmamızda, öğrenciler bilgi kaynakları olarak benzer kaynakları işaretlemiş olsa da bu çalışmaya göre daha yüksek bilgi düzeyi sonuçlarının bulunmasının nedeni, çalışmaya uzmanlık öğrencileri ve öğretim üyelerinin de katılarak ortalamayı yükseltmeleri olabilir. Çünkü çalışmamızda öğretim üyeleri ve uzmanlık öğrencileri arasında %50'nin altında bilgi düzeyine sahip bir katılımcı tespit edilmemiştir.

Diş hekimleri arasında COVID-19 ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendiren anketlerin çoğu 2020 Mayıs'ta yayınlanmıştır. Çalışmamız Mayıs 2021'de yapılmış ve pandemi sürecinde enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik pratik deneyim düzeyi yüksek iken gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız anket çalışması ile eğitim düzeyleri birbirinden farklı olmasına rağmen COVID-19'a yönelik bilgi düzeyleri hiçbir grupta iyi bilgi düzeyi olarak tespit edilememiştir. Bu nedenle, başta öğrenciler olmak üzere tüm diş hekimliği fakültesi müfredatında enfeksiyon kontrol ve önlemleri ile ilgili yöntemlerinin içerik olarak ders programlarına gerek teorik gerek pratik olarak eklenmesi ihtiyacı göze çarpmaktadır. Aynı şekilde klinik uygulamaların bizzat içinde yer alan uzmanlık öğrencilerinin de eğitim programlarına, bu konu ile ilgili pratik ve teorik eğitimlerin eklenmesi gerekmektedir.

Diş hekimleri bulaşıcı hastalıklara karşı büyük risk altındadır. Bu nedenle, diş hekimleri bulaşıcı hastalıklar, yayılmalara, önlenmeleri ve pandemi sırasında alınması gereken önlemler konusunda daha titiz ve detaylı olarak eğitim süreçleri boyunca bilgilendirilmelidir. Yaşadığımız pandemi sürecinde yapılan bu çalışma bizlere enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini bir kez daha gözler önüne sermiştir. Sonraki yıllarda da yaşanacak pandemilere hazırlıklı olmak için gerekli eğitimlerin planlanması aşikardır. Özellikle enfeksiyon kontrol komitesinin diş hekimliği fakültelerinde de kurulmasının teşvik edilmesi, bu komite aracılığı ile verilecek enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik eğitim seminerlerinin yaygınlaştırılması ve verilen eğitimlerin yeterliliğinin güncel olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Teşekkür

Ankete katılarak zamanını harcayan tüm Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğrenci, asistan ve öğretim üyelerine teşekkür ederiz.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

[1] Falahchai M, Babaee Hemmati Y, Hasanzade M. Dental care management during the COVID-19 outbreak. Spec Care Dentist. 2020 Nov;40(6):539-548.

[2] Baghizadeh Fini M. What dentists need to know about COVID-19. Oral Oncol. 2020;105:104741.

[3] Peng X, Xu X, Li Y et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. Int J Oral Sci. 2020;12:9.

- [4] Gurzawska-Comis K, Becker K, Brunello G, Gurzawska A, Schwarz F. Recommendations for Dental Care during COVID-19 Pandemic. *J Clin Med.* 2020 Jun 12;9(6):1833.
- [5] Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:729-734.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK-sixth update [Internet]. Stockholm, Sweden: ECDC; 2020. [Erişim tarihi: 15.06.2021]. Erişim linki: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>
- [7] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.
- [8] Ahmed MA, Jouhar R, Ahmed N, Adnan S, Aftab M, Zafar MS, et al. Fear and Practice Modifications among Dentists to Combat Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 19;17(8):2821.
- [9] Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res.* 2020 May;99(5):481-487.
- [10] Soysal F, İşler SÇ, Peker İ, Akca G, Özmeriç N, Ünsal B. [The impact of COVID-19 pandemic on dentistry practices]. *Klimik Derg.* 2020; 33(1): 5-14. Turkish.
- [11] Peditto M, Scapellato S, Marciandò A, Costa P, Oteri G. Dentistry during the COVID-19 Epidemic: An Italian Workflow for the Management of Dental Practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 11;17(9):3325.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]-Guidance for Dental Settings [Erişim tarihi: 15.06.2021]. Erişim linki: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dental-settings.html>.
- [13] American Dental Association (ADA) [Internet]- COVID-19 Frequently Asked Questions [Erişim tarihi:15.06.2021]. Erişim linki: <https://success.ada.org/en/practice-management/patients/coronavirus-frequently-asked-questions>.
- [14] World Health Organization (WHO) [Internet]-Clinical Management of severe acute respiratory infection when novel coronovirüs (nCoV) infection is suspected [Erişim tarihi: 15.06.2021]. Erişim linki: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
- [15] T.C. Sağlık Bakanlığı [Internet]-COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri [Erişim tarihi: 15.06.2021]. Erişim linki:https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40282/0/covid19_saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf.
- [16] Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020 Sep;188:109819.
- [17] Pan Y, Liu H, Chu C, Li X, Liu S, Lu S. Transmission routes of SARS-CoV-2 and protective measures in dental clinics during the COVID-19 pandemic. *Am J Dent.* 2020 Jun;33(3):129-134.
- [18] Ge ZY, Yang LM, Xia JJ, Fu XH, Zhang YZ. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020 May;21(5):361-368.
- [19] Zemouri C, de Soet H, Crielaard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLoS One* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Jun 15] 22;12(5):e0178007. Ulaşışabilir: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28531183/>
- [20] To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):841-843.
- [21] Duruk G, Gümüşboğa ZŞ, Çolak C. Investigation of Turkish dentists' clinical attitudes and behaviors towards the COVID-19 pandemic: a survey study. *Braz Oral Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 15] 34:e054. Ulaşışabilir: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32490887/>
- [22] Ataş O, Talo Yildirim T. Evaluation of knowledge, attitudes, and clinical education of dental students about COVID-19 pandemic. *PeerJ* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Jun 15] 29;8:e9575. Ulaşışabilir: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821538/>

- [23] O'Connor C, Murphy M. Going viral: doctors must tackle fake news in the covid-19 pandemic. *BMJ* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Jun 15] 24;369:m1587. Ulaşılabilir: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332066/>
- [24] Ammar N, Aly NM, Folayan MO, Mohebbi SZ, Attia S, Howaldt HP, et al. Knowledge of dental academics about the COVID-19 pandemic: a multi-country online survey. *BMC Med Educ*. 2020 Nov 2;20(1):399.
- [25] Tokuc B, Coskunes FM. Knowledge, attitude and practice of dentists in Coronavirus disease 2019 pandemic in Turkey. *Eur Oral Res*. 2020 May 1;54(2):86-91.

İki Farklı İmplant-Dayanak Bağlantısına Sahip İmplantüstü Protezlerin Başarısının Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma

Evaluation of Success of Implant- Supported Protheses with Two Different Implant-Abutment Connections: A Retrospective Study

Şaziye Esra GÖÇÖĞLU¹ , Süha TÜRKASLAN^{1*} 

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Amaç: Bu çalışma konik kilitli ve vidalı bağlantılı olmak üzere iki farklı implant-dayanak bağlantı tipine sahip dental implantların desteklediği (NTA, Toros Dental, Türkiye) implantüstü restorasyonlarda meydana gelen komplikasyon ve başarısızlıkların geriye dönük iki yıllık değerlendirilmesini amaçladı.

Materyal-Metot: 2018-2020 yıllarında, toplam 75 hastaya uygulanan 290 adet dental implantın osseointegrasyon sonrası yapılan toplam 126 implantüstü restorasyon çalışmaya dahil edildi. Hastalar altı aylık aralıklarla kontrole çağrılarak klinik değerlendirmeler ile restorasyonlarda meydana gelen komplikasyonlar kaydedildi. Uygulanan protetik restorasyon tipleri; tek kron, sabit bölümlü köprü ve overdenture protezler olarak, protetik restorasyon materyal tipleri ise; metal seramik restorasyonlar, zirkonyum destekli seramik restorasyonlar ve metal akrilik rezin restorasyonlar olarak kaydedildi.

Bulgular: Farklı implant abutment bağlantısına sahip implantlar ile restore edilen 75 hastada yapılan klinik değerlendirmeler sonucu; konik kilitli bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda meydana gelen komplikasyonlar; sabit restorasyonlarda meydana gelen retansiyon kaybı (4, %5,6), overdenture protezlerin tutucularında oluşan retansiyon kaybı (2, %2,8), veneer seramiği kırığı (6, %8,5) olarak belirlendi. Vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda meydana gelen komplikasyonlar; sabit restorasyonlarda meydana gelen retansiyon kaybı (10, %8,2), overdenture protezlerin tutucularında oluşan retansiyon kaybı (2, %3,6), veneer seramiği kırığı (5, %9,1), altyapı kırığı (1, %1,8), akrilik kaide kırığı (2, %3,6) olarak belirlendi. Vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda görülen başarısızlık oranı %36,3, konik kilitli bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda görülen başarısızlık oranı %16,9 olarak tespit edildi.

Sonuç: İmplant üstü protetik restorasyonların komplikasyon veya başarısızlık oranları değerlendirildiğinde; konik kilitli bağlantılı implant üstü protetik restorasyonların vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlardan daha başarılı olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: İmplantüstü protezler, konik kilitli, implant-abutment bağlantı, protetik komplikasyonlar

Alınış / Received: 20.02.2022 Kabul / Accepted: 29.03.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objectives: This retrospective clinical study evaluated the complications and failures of dental implants (NTA, Toros Dental, Turkey) with two different implant-abutment connection types, screwless conical locking-taper and conventional screw connection, for two years.

Material and Method: A total of 126 implant-supported restorations constructed after osseointegration of 290 dental implants applied to 75 patients in 2018-2020 were evaluated. Patients were recalled at six-month intervals, and clinical evaluations and complications were recorded. Types of prosthetic restoration applied; prosthetic restoration material types as single crown, fixed partial denture and overdenture prostheses; metal-ceramic restorations, zirconium-ceramic restorations and metal-acrylic resin restorations.

Results: As a result of the clinical evaluations among different implant abutment connections; complications of prosthetic restorations applied to implants with screwless conical locking-taper connection; loss of retention in fixed restorations (4, 5.6%), loss of retention in retainers of overdenture prostheses (2, 2.8%), and veneer ceramic fractures (6, 8.5%). Complications of prosthetic restorations applied to implants with conventional screw connection; loss of retention in fixed restorations (10, 8.2%), loss of retention in retainers of overdenture prostheses (2, 3.6%), veneer ceramic fractures (5, 9.1%), infrastructure fracture (1, 1%, 8), acrylic resin base fractures (2, 3.6%). The failure rate of screw-connected implant-supported restorations was 36.3%, and the failure rate of screwless conical locking tapered implant-supported restorations was 16.9%.

Conclusions: When the complication or failure rates of prosthetic restorations were evaluated; It was seen that screwless conical locking tapered implant-supported restorations were more successful than screw-connected implant-supported restorations.

Keywords: Implant-supported prostheses, screwless locking taper, implant-abutment connection, prosthetic complications



1. Giriş

Protetik restorasyonlar periodontal ve kalıtsal hastalıklar, travma, çürük ve endodontik problemler gibi birçok sebeple dişlerin kaybedilmesi ile fonksiyon, estetik ve fonasyonu rehabilite etmektedir. Kısmi ve tam dişsizliğin tedavisi genellikle sabit restorasyonlar veya hareketli protezlerle sağlanır. Günümüzde sabit protezlerde dayanak dişlerin preparasyonu ile oluşan endodontik ve periodontal problemler; buna ek olarak geleneksel hareketli protezlerde ise retansiyon ve çiğneme fonksiyonu ile ilgili yetersizlikler nedeniyle diş hekimi ve hastalar için estetik ve fonksiyon açısından tatminkar sonuçlar sağlayan implant destekli protezler daha çok tercih edilmektedir.

Dental implantların yayınlanan çok sayıda çalışma ile kanıtlanan yüksek başarı oranları, implantolojideki gelişmeler ve yüksek tedavi beklentileri sonucunda dental implant tedavisi için implant ve implant destekli protetik tedavilerin klinik etkinliğini değerlendirmek için yalnızca parametrelerin, klinik sonuçların ve implantın hayatta kalma oranlarının değerlendirilmesinin artık yeterli olmayacağı görülmektedir [1]. Başarılı bir oral rehabilitasyon için bir bütün olarak implant-protez kompleksi değerlendirilmelidir.

Günümüzde dental implantların başarı oranının, %90-95 olduğu belirtilmektedir [2-4]. Son yıllarda çok sayıda materyal ve uygulama yöntemi geliştirilmesine rağmen, başarısız uygulamaların ortaya çıkması tamamen önlenmiş değildir. Dental implantüstü protezlerde meydana gelen başarısızlıklar, protezin

üretimi aşamasında meydana gelen hatalar, üst yapı ile pasif uyumun olmaması, okluzal kuvvetlerin planlandığından farklı oluşması gibi çok sayıda faktörle ilişkilendirilmektedir [5].

İmplant destekli protetik restorasyonlarda, implant dayanak bağlantısı için vidalı sistemler ya da vidasız konik kilitli bağlantı sistemler kullanılmaktadır. İmplant ile dayanağın vida ile bağlandığı sistemlerin uzun dönemde incelendiği çalışmalarda vida gevşemesi ve kırığı, dayanak kırığı ve restorasyonlarda çeşitli mekanik komplikasyonlar bildirilmiştir. Ayrıca, dayanak-implant arayüzünde veya kron marjinde bakteri sızıntısı bildirilmiştir [6]. Vidasız bağlantılı sistemlerin geliştirilmesiyle bu mekanik ve biyolojik sorunların çözümü amaçlanmıştır.

Vidasız konik kilitli bağlantı tipi; koniklik açısı aynı olan iki yüzey arasındaki kuvvetli sürtünme ile oluşan, iki yüzey arasındaki kontak basıncı pürüzlü alanlarda yüzeylerin birbirine nüfuz etmesine ve kaynaşmasına neden olarak yüzeyler arasında mikro kaynak noktalarının oluşmasına ve implant-dayanağın tek bir bütün gibi davranmasını sağlar. Böylelikle implant etrafındaki stresler daha eşit dağılmakta böylece implant boynunda daha az kemik rezorpsiyonu görülmesinin yanı sıra antirotasyonel sistem daha güçlü ve etkin hale gelerek vida kırığı ve protetik komplikasyonlar daha az görülmektedir [7,8].

İmplantların proprioepsiyon duyusunun ve değişen kuvvetlere uyum sağlama kapasitesinin sınırlılığı nedeniyle, implant destekli protezlerde mekanik başarısızlıkların daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Mekanik komplikasyonlar genellikle implant ve implantüstü protetik restorasyonların uygulanan kuvvetleri karşılayabilme kapasitesi aşıldığında oluşmaktadır. İmplant üstü sabit restorasyonlarda aşırı yüklenme nedenleri, aksiyal olmayan kuvvetler, kantilever tasarımları, parafonksiyonel alışkanlıklar ve artmış dayanak-implant oranı, uygun olmayan okluzyon ve okluzal travma, yetersiz destek diş ve kemik desteği artmış implant dayanak açısı gibi faktörlerdir. Genellikle bu aşırı yüklenme sistemin en zayıf parçaları olan vidaları ve veneer materyalini etkilemektedir. Mekanik başarısızlıklar aynı zamanda, kullanılacak protetik materyalin hatalı seçimi, üretim aşamasındaki hatalar, uyumsuz altyapılar ve travma ile de ilişkili olabilmektedir [9].

Bu çalışmanın amacı, vidalı ve konik kilitli implant-dayanak bağlantı tasarımına sahip implantlar üzerine uygulanan protetik restorasyonların retrospektif olarak başarı durumlarını değerlendirmektir.

2. Materyal ve Metot

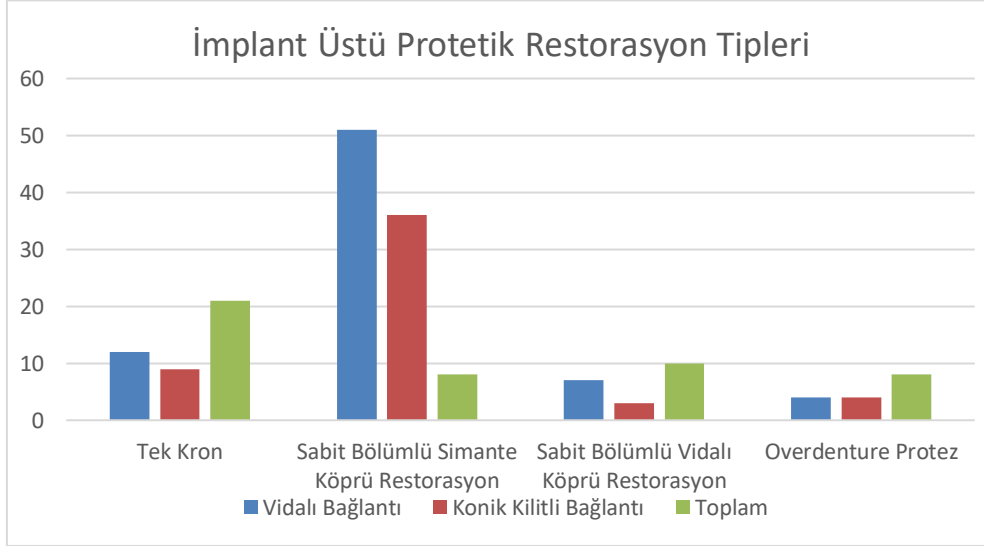
Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05/03/2020 tarih ve 27 sayılı kararı ile uygun görülen çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na 01.01.2018 ve 30.12.2020 yılları arasında başvuran, en az bir implant uygulanan ve protetik tedavisi yapılan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, genel sağlık durumunu etkileyen hastalık, bruksizm ya da benzeri bir parafonksiyonel alışkanlık, herhangi bir malokluzyon ve anormal çene ilişkileri olmayan bireyler arasından seçildi. Yaşları 20 ile 83 arasında değişen, 51,05(±13,22) yaş ortalamasına sahip 27'si erkek, 48'i kadın toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Aynı firmaya ait (NTA) iki farklı implant-dayanak bağlantı tipine sahip NTA İmplant (vidalı), NTA Shorter İmplant, NTA Hybrid İmplant (konik kilitli) (Toros Dental, Türkiye) uygulanan hastaların protetik restorasyonları retrospektif olarak incelendi. Uygulanan protetik restorasyon tipleri; tek kron, sabit bölümlü köprü ve hareketli overdenture protezler olarak, protetik restorasyon materyal tipleri ise; metal seramik restorasyonlar, zirkonyum destekli seramik restorasyonlar ve metal akrilik rezin restorasyonlar olarak kaydedildi.

Dental implant ve protetik tedavisi tamamlanmış hastalar aranarak kontroller için kliniğe çağrıldı, protetik restorasyonlar ve fonksiyon boyunca gerçekleşen komplikasyonlar değerlendirildi. İmplantların ve implant destekli protezlerin incelenmesinde, protez yapımından son kontrol seansına kadar olan süre içerisinde protetik restorasyonların ve tutucuların retansiyon kayıpları, dayanak ve dayanak vidası kırığı, implant gövde kırığı, protetik üst yapı ve alt yapı kırığı, akrilik kaide kırıkları gibi komplikasyonlar değerlendirilerek kaydedildi.

3. Bulgular

İmplant üstü protetik restorasyon tiplerinin dağılımı Şekil 1' de gösterilmektedir. Çalışmada incelenen protetik restorasyonlar; 21 (%16,7) tek kron, 87 (%69) sabit bölümlü simante köprü restorasyonu, 10 (%7,9) sabit bölümlü vidalı köprü restorasyon ve 8 (%6,3) overdenture protez olarak belirlendi. Vida bağlantılı implant üstü protezlerde; 12 (%21,8) tek kron, 51 (%71,8) sabit bölümlü simante köprü restorasyon, 7 (%9,9) sabit bölümlü vidalı köprü restorasyon ve 4 (%5,6) overdenture protez; konik kilit bağlantılı implant üstü protezlerde ise; 9 (%12,7) tek kron, 36 (%65,5) sabit bölümlü simante köprü restorasyon, 3 (%5,5) sabit bölümlü vidalı köprü restorasyon ve 4 (%7,3) overdenture protez incelendi (Şekil 1).



Şekil 1: İmplant Üstü Protetik Restorasyon Tiplerine Göre Dağılımı

İmplant üstü protetik restorasyonların materyallere göre dağılımına bakıldığında; 103 (%81,7) metal-seramik restorasyon, 15 (%11,9) zirkonyum altyapılı seramik restorasyon ve 8 (%6,3) metal-akrilik rezin restorasyon uygulandığı görüldü. Vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda; 62 (%87,3) metal-seramik restorasyon, 5 (%7) zirkonyum altyapılı seramik restorasyon ve 4 (%5,6) metal-akrilik rezin restorasyon; konik kilit bağlantılı implantüstü protetik restorasyonlarda ise; 41 (%74,5) metal-seramik restorasyon, 10 (%18,2) zirkonyum altyapılı seramik restorasyon ve 4 (%7,3) metal-akrilik rezin restorasyon uygulandığı gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1: İmplant üstü protetik restorasyon materyallerine göre dağılım

	Vidalı Bağlantı		Konik Kilitli Bağlantı		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Metal-Seramik Restorasyonlar	62	87,3	41	74,5	103	81,7
Zirkonyum Altyapılı Seramik Restorasyonlar	5	7,0	10	18,2	15	11,9
Metal-Akrilik Rezine Restorasyonlar	4	5,6	4	7,3	8	6,3

N: Sayı, %: Yüzde.

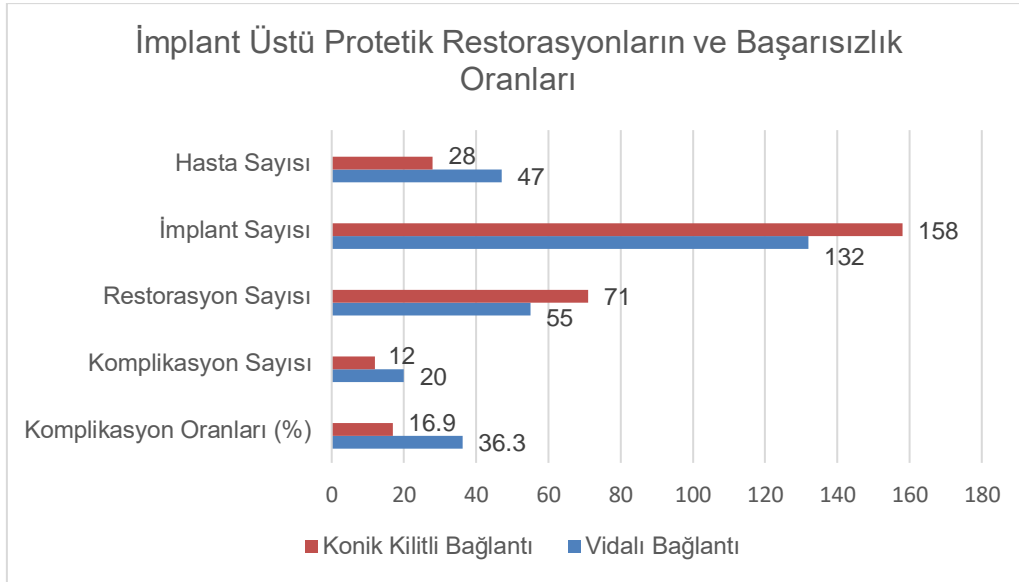
İmplant üstü protetik restorasyonların komplikasyonlara göre dağılımı incelendiğinde; 14 (%11,1) sabit restorasyonlarda meydana gelen retansiyon kaybı, 4 (%3,2) overdenture protezlerin tutucularında oluşan retansiyon kaybı, 11 (%8,7) veneer seramiği kırığı, 1 (%0,8) altyapı kırığı, 2 (%1,6) akrilik kaide kırığı olarak belirlendi. Çalışma sonuçlarına göre; her iki bağlantı tipine sahip implantüstü restorasyonların komplikasyonlarına bakıldığında sabit restorasyonlarda meydana gelen retansiyon kaybının en çok görülen protetik komplikasyon olduğu görülmektedir. En az görülen komplikasyon türünü ise protezin alt yapısında meydana gelen kırıklar oluşturmaktadır (Tablo 2)

Tablo 2: İmplant üstü protetik restorasyon komplikasyonlarına göre dağılım

	Konik Kilitli Bağlantı		Vidalı Bağlantı		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Sabit Restorasyon Retansiyon Kaybı	4	5,6	10	18,2	14	11,1
Tutucularda Retansiyon Kaybı	2	2,8	2	3,6	4	3,2
Veneer Seramiği Kırığı	6	8,5	5	9,1	11	8,7
Altyapı Kırıkları	0	0,0	1	1,8	1	0,8
Akrilik Kaide Kırıkları	0	0,0	2	3,6	2	1,6
Toplam	12	28,5	20	47,6	32	100

N: Sayı, %: Yüzde.

İmplant üstü protetik restorasyonların komplikasyon veya başarısızlık oranları değerlendirildiğinde; vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda görülen komplikasyon sayısı 20, konik kilitli bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda görülen komplikasyon sayısı 12 olarak bulundu. Vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda görülen komplikasyon oranı %36,3, konik kilitli bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda görülen komplikasyon oranı %16,9 olarak tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 2: İmplant Üstü Protetik Restorasyonların Komplikasyon ve Başarısızlık Oranları

4. Tartışma ve Sonuç

İmplant diş hekimliği, kısmen ve tamamen dişsiz arkların rehabilitasyonu için geçerli ve öngörülebilir bir tedavi seçeneğidir. Dental implantların yüksek başarı oranı kabul edilen bir klinik gerçeklik olsa da, implant destekli restorasyonlarda birçok biyolojik ve protetik komplikasyonlar meydana gelmektedir. İmplant tedavisinin başarısı, kemik-implant, implant-dayanak ve dayanak-protez arayüzlerini etkileyen birçok faktöre bağlıdır [10]. İmplant sistemleri arasındaki en büyük fark, implant-dayanak bağlantısının tipidir [11]. Günümüzde, dayanağı implanta sabitlemek için en yaygın olarak kullanılan sistemler vida tipi bağlantıları içerir. Bu sistemlerde implant ve dayanak arasındaki bağlantı, kurulum sırasında önceden belirlenmiş miktarda tork uygulanarak oluşturulan vida ön yüküne bağlıdır. Okluzal yükler ön yükü aştığında, vida gevşemesi veya vida-implant arayüzünde sürünme deformasyonu gibi mekanik komplikasyonlar meydana gelebilir [12]. Bu komplikasyonlar hem klinisyenler hem de hastalar için önemli bir sorun oluşturur. İmplant üreticileri bağlantıya bağlı bu tür komplikasyonları azaltmak için vidasız konik kilitli bağlantı gibi sürtünmesel sistemler kullanarak bu mekanik sorunların üstesinden gelmeye çalışmışlardır [13].

Yapılan çalışmalarda konik kilitli ve vidalı implant dayanak bağlantıları mekanik açıdan değerlendirildiğinde her iki bağlantı tipinin de başarılı olduğu belirtilmiştir [14,15]. Ancak vidasız konik kilitli bağlantı, vida bağlantı tasarımı ile karşılaştırıldığında üstün bir mekanik stabilite sağlamaktadır [16]. Bu mekanik stabilite daha iyi ve uzun vadeli klinik performansla sonuçlanmaktadır [17-19].

İmplant destekli sabit restorasyonlarda retansiyon kaybı çok sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Retansiyon kaybı, genellikle dayanak tasarımının uygun seçilmemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Yeterli retansiyon ve rezistansa sahip olmayan dayanakların kullanılmaması, okluzal mesafenin yeterli olmadığı vakalarda dayanak boyunun çok kısa olması sonucu retansiyon kayıpları ortaya çıkmaktadır [20]. Mangano ve arkadaşlarının vidasız konik kilitli implantlar ve protetik restorasyonları inceledikleri çalışmanın on yıllık retrospektif değerlendirme sonuçlarına göre protetik restorasyonlarda mekanik komplikasyon insidansı düşük bulunmuştur (%0,4), teknik komplikasyonlar daha fazla görülmüştür (%3,2). Sabit restorasyonlarda retansiyon kaybı mekanik komplikasyonların %3,6'sını oluşturmaktadır [21]. McDermott ve arkadaşlarının 2003'te yayınladıkları çalışmada; vidasız konik kilitli bağlantılı implant yapılan 677 hastada görülen komplikasyonları ve risk faktörlerini incelemişler. Görülen komplikasyonlarda; %2,7 protetik komplikasyon bulunmuştur [22]. Sabit restorasyonlardaki retansiyon kaybı sadece 6 restorasyonda görülmüştür. Bu çalışmada, değerlendirilen restorasyonlarda en çok görülen komplikasyon sabit restorasyonlardaki retansiyon kaybıdır ve 2 yıllık bir süre içinde 14 restorasyonda retansiyon kaybı gözlenmiştir (%11,1). Vida bağlantılı implantüstü restorasyonlarda konik kilitli sisteme göre daha fazla retansiyon kaybı görülmüştür.

İmplant destekli hareketli protezlerde, komplikasyonlar çoğunlukla kullanılan tutucu sistemlerle ilgilidir. Bu protezlerin kullanım esnasında, tutucularda meydana gelen esneme, aşınma, tutucunun protez kaidesinden ayrılması, kırılma veya tutucuların korozyona uğraması retansiyonun zamanla azalmasına neden olmaktadır [23]. Bu tip retansiyon problemleri; sistemlere göre farklılık göstermekle beraber tutucu parçanın aktivasyonu veya değiştirilmesini gerektirir. Mangano ve arkadaşları sabit bölümlü protezler, tek kronlar, sabit tam ark protezler ve bar tutuculu protezler gibi farklı klinik uygulamaları ve 1920 konik kilitli implant dayanak bağlantısına sahip implantların sağkalımını ve klinik, radyografik ve protetik başarısını 4 yıl retrospektif olarak değerlendirmiştir. Klinik değerlendirmelerinde; hareketli protezlerde 5 ataşmanda retansiyon kaybı görülmüştür [24]. Yine Mangano ve arkadaşlarının vidasız konik kilitli bağlantılı Leone implantlarıyla yapılan bar tutuculu protezlerin 5 yıllık takip sonuçlarını açıkladıkları çalışmalarında 12 tutucu klips gevşemesi, 2 tutucu klips kırılması, rapor etmişlerdir. Araştırmacılar toplam 288 implant üzerine yapılan barlı protezlerde vidasız implant-dayanak bağlantısına sahip implant sisteminin yeterli mekanik dayanımı gösterdiğini bildirmişlerdir [25]. Bu çalışmada ise hareketli implant destekli protezlerin tutucularındaki komplikasyonlar değerlendirildiğinde, 2 vida bağlantılı, 2 vidasız konik kilitli bağlantılı implantın tutucusunda retansiyon kaybı gözlemlendi.

İmplant destekli restorasyonlarda implant ile altyapı arasındaki rijit bağlantı, protetik altyapının her bileşeninde kaçınılmaz olarak gerilmelere neden olmaktadır. Çiğneme esnasında restorasyona gelen fonksiyonel yükler, kemik-implant-protez bağlantısını etkileyen ek gerilmeler üretmektedir. Bu nedenle, restorasyonların ve implantların dayanıklılığını tehlikeye atmayan protezler tasarlanmalıdır. Protezi destekleyen metal alt yapılarda oluşan kırıklar, protezin yenilenmesini gerektiren önemli bir komplikasyondur. Kısmi dişsizlikte uygulanan sabit restorasyonların altyapısında, implant-dayanak arayüzü ve dayanak retansiyon vidasına gelen daha yüksek devirici ve gerilme kuvvetleri nedeniyle tam dişsizliğe göre daha fazla kırık meydana geldiği bildirilmiştir [26]. Alt yapı kırıklarının nedenleri arasında; alt yapının ve bağlantı bölgelerinin yeterli kalınlıkta olmaması, kalitesiz metal alaşımı kullanımı, döküm hataları ve kanatların bağlantı bölgelerinin inceltilmesi bulunmaktadır. Alt yapı kırıklarının önlenmesi için; kullanılacak alaşımın seçimine, alt yapı tasarımına ve yüksekliğine dikkat edilmelidir. Protetik alt yapıların pasif olmayan uyumunun da protetik alt yapıların kırılmasına neden olabileceği bildirilmiştir. (45). Protetik komplikasyonların değerlendirildiği çalışmalarda altyapı kırıkları en az görülenidir [24, 27, 28]. Bu çalışmada da en az görülen komplikasyondur (%0,8).

İmplant destekli sabit protezlerde estetik veneer materyalini; metal veya zirkonyum altyapı üzerine işlenen seramik kısımları, hibrit restorasyonlarda ise akrilik rezin dişler oluşturur. Veneer materyalinde görülen kırıkların en önemli nedeni, protetik alt yapı materyalinin uygun olmayan şekilde hazırlanması, hatalı okluzyon şekillendirilmesi ve laboratuvar işlemlerindeki hatalardır. Fonksiyon sırasındaki okluzal kuvvetlere dayanabilecek yapıda ve kalınlıkta metal kullanılmaması sonucu desteksiz kalan veneer materyalinde kırıklara yol açar [29]. Metal alt yapı okluzal kuvvetler altında deformasyona uğramayacak sertlikte olmalıdır. Porselen veneer üstyapıdaki başarısızlığın diğer sebepleri arasında;

alaşım ve seramik arasındaki uyumsuzluk, bağlantı için uygun olmayan yüzey hazırlığı, porselen yapım fırınlama aşamalarında gerekli titizliğin gösterilmemesi ve travma yer almaktadır. Başarılı altyapı-seramik bağlantısının sağlanabilmesi için uygun materyal seçimi ve doğru teknik uygulanması gereklidir. Mangano ve arkadaşlarının vidasız konik kilitli implantlarda meydana gelen komplikasyonları ve implantların sağ kalım oranlarını inceledikleri çalışmada restorasyonların sadece 9'unda seramik veneer kırığı (%1,2) görülmüştür [21]. Yine Mangano ve arkadaşlarının vidasız konik kilitli bağlantılı Leone implantlarıyla yapılan bar tutuculu protezlerin 5 yıllık takip sonuçlarını açıkladıkları çalışmalarında 2 akrilik diş kırığı rapor etmişlerdir. Görülen komplikasyonların %0,3'ünü oluşturmaktadır [25]. Bu çalışmada ise %1,6 oranında veneer seramiği kırığı yalnızca vida bağlantılı implantların restorasyonlarında görüldü.

İmplant destekli hareketli protezler, geleneksel tam protezler karşılaştırıldığında protez kaide kırığı oluşumu açısından daha hassastır. Kaide kırıkları genellikle implant destekli protezin üzerinde stresin yoğunlaştığı bölgelerde ortaya çıkma eğilimindedir [30]. Bu durum, fonksiyon sırasında proteze gelen artan çiğneme kuvveti ile açıklanır [31]. Protezlerdeki akrilik rezinin kalınlığı ve kullanılan ataçman tipi de kaide kırıklarını etkileyen önemli faktörlerdir. Kaide kırığı genellikle dayanak çevresindeki bölgede görülmektedir [32]. İmplantların yerleşimlerinin paralel olmaması durumunda yapılan implant destekli hareketli protezlerin akrilik kısımları zayıf kalabilmektedir. Akrilik kısımları güçlendirmek için de dışı tutucu parçanın hareketli protezde yerleşeceği alanların metal olarak hazırlanması gerekmektedir [33].

Mangano ve arkadaşlarının vidasız konik kilitli bağlantılı implantlarla yapılan bar tutuculu protezlerin komplikasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında sadece 2 akrilik protez kaidesi kırığı (%0,3) tespit edilmiştir. Araştırmacılar toplam 288 implant üzerine yapılan barlı protezlerde vidasız implant-dayanak bağlantısına sahip implant sisteminin yeterli mekanik dayanımı gösterdiğini bildirmişlerdir [25]. Bu çalışmada ise vida bağlantılı implantlarla restore edilen restorasyonlarda akrilik kaide kırığı (%1,6) gözlenirken konik kilitli bağlantılı implant restorasyonlarında gözlenmedi.

Vidalı ve konik kilitli bağlantıya sahip implantüstü protetik restorasyonların değerlendirildiği bu çalışmada; komplikasyonlardan 14'ü (%11,1) sabit restorasyonlarda meydana gelen retansiyon kaybı, 4'ü (%3,2) hareketli protezlerin tutucularında oluşan retansiyon kaybı, 11'i (%8,7) porselen veneer kırığı, 1'i (%0,8) altyapı kırığı, 2'si (%1,6) akrilik kaide kırığı olarak belirlendi. Vida bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda meydana gelen komplikasyonların (%36,3) konik kilitli bağlantılı implant üstü protetik restorasyonlarda meydana gelen komplikasyonlardan (%16,9) daha fazla görüldüğü belirlendi.

Konik kilitli bağlantılı ve vida bağlantılı implantların protetik tedavi başarısının değerlendirilmesi sonucu; konik kilitli implant bağlantılı implantüstü protetik restorasyonların başarı oranının vida bağlantılı implantüstü protetik restorasyonlardan daha yüksek olduğu tespit edildi.

Teşekkür

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Süleyman Demirel Üniversitesi, BAP, Proje Numarası: TDH-2020-7500) tarafından desteklenmiştir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

[1] Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza Edos S. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(3):377-388.

- [2] Blanes RJ, Bernard JP, Blanes ZM, Belser UC. A 10-year prospective study of ITI dental implants placed in the posterior region. II: Influence of the crown-to-implant ratio and different prosthetic treatment modalities on crestal bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(6):707-714.
- [3] Real-Osuna J, Almendros-Marqués N, Gay-Escoda C. Prevalence of complications after the oral rehabilitation with implant-supported hybrid prostheses. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(1):e116-e121.
- [4] Göthberg C, Bergendal T, Magnusson T. Complications after treatment with implant-supported fixed prostheses: a retrospective study. *Int J Prosthodont.* 2003;16(2):201-207.
- [5] Hemmings KW, Schmitt A, Zarb GA. Complications and maintenance requirements for fixed prostheses and overdentures in the edentulous mandible: a 5-year report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9(2):191-196.
- [6] Ricomini Filho AP, Fernandes FS, Straioto FG, da Silva WJ, Del Bel Cury AA. Preload loss and bacterial penetration on different implant-abutment connection systems. *Braz Dent J.* 2010;21(2):123-129.
- [7] Pita MS, Anchieta RB, Barão VA, Garcia IR Jr, Pedrazzi V, Assunção WG. Prosthetic platforms in implant dentistry. *J Craniofac Surg.* 2011;22(6):2327-2331.
- [8] Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K, Teughels W, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clin Periodontol.* 2008;35(1):51-57.
- [9] Blanes RJ. To what extent does the crown-implant ratio affect the survival and complications of implant-supported reconstructions? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl 4:67-72..
- [10] Geng JP, Tan KB, Liu GR. Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature. *J Prosthet Dent.* 2001;85(6):585-598.
- [11] Bozkaya D, Müftü S. Mechanics of the taper integrated screwed-in (TIS) abutments used in dental implants. *J Biomech.* 2005;38(1):87-97.
- [12] Merz BR, Hunenbart S, Belser UC. Mechanics of the implant-abutment connection: an 8-degree taper compared to a butt joint connection. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(4):519-526.
- [13] Chapman RJ, Grippo W. The locking taper attachment for implant abutments: use and reliability. *Implant Dent.* 1996;5(4):257-261.
- [14] Schmitt CM, Nogueira-Filho G, Tenenbaum HC, et al. Performance of conical abutment (Morse Taper) connection implants: a systematic review. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(2):552-574.
- [15] Jansen VK, Conrads G, Richter EJ. Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface [published correction appears in *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997 Sep-Oct;12(5):709]. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(4):527-540.
- [16] Hansson S. A conical implant-abutment interface at the level of the marginal bone improves the distribution of stresses in the supporting bone. An axisymmetric finite element analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(3):286-293.
- [17] Romanos GE, Nentwig GH. Single molar replacement with a progressive thread design implant system: a retrospective clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(6):831-836.
- [18] Mangano C, Bartolucci EG. Single tooth replacement by Morse taper connection implants: a retrospective study of 80 implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16(5):675-680.
- [19] Döring K, Eisenmann E, Stiller M. Functional and esthetic considerations for single-tooth Ankylos implant-crowns: 8 years of clinical performance. *J Oral Implantol.* 2004;30(3):198-209.
- [20] Goodacre BJ, Goodacre SE, Goodacre CJ. Prosthetic complications with implant prostheses (2001-2017). *Eur J Oral Implantol.* 2018;11 Suppl 1:S27-S36.

- [21] Mangano F, Macchi A, Caprioglio A, Sammons RL, Piattelli A, Mangano C. Survival and complication rates of fixed restorations supported by locking-taper implants: a prospective study with 1 to 10 years of follow-up. *J Prosthodont.* 2014;23(6):434-444.
- [22] McDermott NE, Chuang SK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18(6):848-855.
- [23] Cehreli MC, Karasoy D, Kökat AM, Akça K, Eckert S. A systematic review of marginal bone loss around implants retaining or supporting overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010;25(2):266-277.
- [24] Mangano C, Mangano F, Piattelli A, Iezzi G, Mangano A, La Colla L. Prospective clinical evaluation of 1920 Morse taper connection implants: results after 4 years of functional loading. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(3):254-261.
- [25] Mangano C, Mangano F, Shibli JA, Ricci M, Sammons RL, Figliuzzi M. Morse taper connection implants supporting "planned" maxillary and mandibular bar-retained overdentures: a 5-year prospective multicenter study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(10):1117-1124.
- [26] Hanif A, Qureshi S, Sheikh Z, Rashid H. Complications in implant dentistry. *Eur J Dent.* 2017;11(1):135-140.
- [27] Urdaneta RA, Marincola M, Weed M, Chuang SK. A screwless and cementless technique for the restoration of single-tooth implants: a retrospective cohort study. *J Prosthodont.* 2008;17(7):562-571.
- [28] Mangano C, Mangano F, Shibli JA, et al. Prospective evaluation of 2,549 Morse taper connection implants: 1- to 6-year data. *J Periodontol.* 2011;82(1):52-61.
- [29] Sahin S, Cehreli MC, Yalçın E. The influence of functional forces on the biomechanics of implant-supported prostheses--a review. *J Dent.* 2002;30(7-8):271-282.
- [30] Gonda T, Maeda Y, Walton JN, MacEntee MI. Fracture incidence in mandibular overdentures retained by one or two implants. *J Prosthet Dent.* 2010;103(3):178-181.
- [31] Vere J, Bhakta S, Patel R. Implant-retained overdentures: a review. *Dent Update.* 2012;39(5):370-375.
- [32] Fajardo RS, Pruitt LA, Finzen FC, Marshall GW, Singh S, Curtis DA. The effect of E-glass fibers and acrylic resin thickness on fracture load in a simulated implant-supported overdenture prosthesis [published correction appears in *J Prosthet Dent.* 2012 Feb;107(2):101. Singh, Sukhmony [corrected to Singh, Sukhmani]]. *J Prosthet Dent.* 2011;106(6):373-377.
- [33] Öztürk G, Dünder Çömlekoğlu M, Çömlekoğlu E, Sonugelen M. Effect of retentive attachments on clinical success of implant overdenture: A review. *EÜ Dişhek Fak Derg.* 2013;34(1):11-6.

Metastatik Meme Kanseri Hastalarında Salvage Mastektomi

Salvage Mastectomy in Metastatic Breast Cancer Patients

İsmail ZİHNİ^{1*}, Mümtaz ERAKIN¹, Muhammed Selim BODUR¹, İsa KARACA², Serdar ACAR²,
Girayhan ÇELİK², İsa SÖZEN², Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU², Recep Çetin¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



ÖZET

Amaç: Meme kanseri dünyada en fazla görülen kadın kanseridir. Kanser büyüebilir, metastaz yapabilir, ciltte ülser veya nekroza neden olabilir. Kemoterapi ile kontrol edilemeyen meme kanserinde kanama, ülserasyon, enfeksiyon durumlarında palyasyon amaçlı "tuvalet mastektomi veya salvage mastektomi" uygulanmaktadır. Uyguladığımız salvage mastektomi olgularını sunarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde Ocak 2010 - Aralık 2019 tarihleri arasındaki salvage mastektomi vakaları değerlendirildi. Olguların demografik verileri, memedeki tutulum şekli, postoperatif patoloji sonuçları, uzak metastaz ve genel sağ kalım durumu incelendi.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında 22 adet tuvalet mastektomi olgusu incelendi. 14 olguda cilde ülser lezyon, 6 tanesinde ciltte ülser olmadan cilt tutulumu tespit edildi. Hastaların hepsine salvage mastektomi uygulandı. 3 hastaya mastektomi sonrası deri grefti uygulandı. Tüm hastalarda cerrahi sınır negatifti. Hospitalizasyon esnasında hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Genel sağ kalım 40 ay (min: 35 ay - max: 60 ay) olarak saptandı.

Tartışma - Sonuç: Metastatik meme kanserlerinde salvage mastektomi, konfor ve primer tümörün kontrolünde palyatif olarak uygulanan bir yöntemdir. Çalışmalar göstermiştir ki, primer tümörün temiz cerrahi sınırla çıkarılması metastatik meme kanserinde sağ kalım avantajı ve artmış hayat kalitesi sağlar. Bu hastalar multidisipliner onkolojik yaklaşımla değerlendirilmeli, cerrahiye uygun hastaların seçimi ve takibi bu ekiple yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Salvage mastektomi, meme kanseri, cilt tutulumu, ülser, palyatif cerrahi

Alınış / Received: 09.12.2021 Kabul / Accepted: 03.04.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the most common female cancer in the world. Cancer can grow, metastasize, cause skin ulcers or necrosis. In cases of bleeding, ulceration and infection in breast cancer that cannot be controlled by chemotherapy, "toilet mastectomy or salvage mastectomy" is applied for palliation. We aimed to contribute to the literature by presenting the cases of salvage mastectomy we performed.

Material and Method: Salvage mastectomy cases in our clinic between January 2010 and December 2019 were evaluated. Demographic data of the cases, type of involvement in the breast, postoperative pathology results, distant metastasis and overall survival were analyzed.

Results: Between the specified dates, 22 toilet mastectomy cases were examined. There were ulcerated lesions on the skin in 14 cases, and skin involvement without ulcers on the skin in 6 of them. All patients underwent salvage mastectomy. Skin grafting was applied to 3 patients after mastectomy. Surgical margin was negative in all patients. No mortality was observed in any patient during hospitalization. Overall survival was determined as 40 months (min: 35 months - max: 60 months).

Conclusions: Salvage mastectomy in metastatic breast cancer is a palliative method for comfort and control of primary tumor. Studies have shown that removal of the primary tumor with a clean surgical margin provides a survival advantage and improved quality of life in metastatic breast cancer. These patients should be evaluated with a multidisciplinary oncological approach, and the selection and follow-up of patients suitable for surgery should be done by this team.

Keywords: Salvage mastectomy, breast cancer, skin involvement, ulcer, palliative surgery



1. Giriş

Meme kanseri tüm dünya da olduğu gibi ülkemizde de en fazla görülen kadın kanseridir. Dünya çapında kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada bulunmaktadır [1]. Sağlık bakanlığı verilerine göre 100.000'de 47 insidansla Türkiye'deki en ölümcül ve en sık görülen kadın kanser türüdür [2].

Metastatik meme kanseri(MMK) tüm yeni tanı konulmuş meme kanserlerinin % 3 - % 7' sini oluşturmaktadır. Geleneksel olarak, MMK hastalarının tedavisi sistemik tedavi veya radyoterapidir. Cerrahi tedavinin yeri sınırlıdır. Cerrahi tedavi genellikle tümörle ilişkili komplikasyonlar (ülser, kanama ve enfeksiyon) için yapılmaktadır. Yapılacak cerrahi palyatif amaçla uygulanmakta ve "tuvalet mastektomi veya salvage mastektomi" olarak tanımlanmaktadır [3].

Primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının MMK' lı kadınlar için bir hayatta kalma avantajı sağlayıp sağlamadığı halen araştırma koinusur.

Sistemik tedavilerin ilerlemesi, yaygın olarak kullanılan tarama programları ve lokal cerrahi tedavilerin de eklenmesiyle MMK' nin sağ kalım süresi artmaktadır [4]. Bununla birlikte, sınırlı metastatik hastalığı veya "oligometastatik hastalığı" şeklinde tanımlanan hastalarda, genellikle görüntüleme teşhis edilen beş veya daha az metastazı olanlarda cerrahi veya metastaza yönelik agresiv tedavi metotları olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır [5].

MMK' de metastazın yeri ve sayısına göre yaşam süresi değişmekle birlikte ortalama sağ kalım 14-22 ay arasındadır. Santral sinir sistemi metastazı varlığında prognoz oldukça kötü iken kemik metastazı gelişen hastalarda prognoz daha iyidir [6].

Bu çalışmada kliniğimizin MMK hastalarında salvage mastektomi deneyimi paylaşılmıştır. Kısıtlı veriye sahip olduğumuz ve nadir yapılan bu cerrahi hakkında literatüre katkıda bulunmayı amaçlıyoruz.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.01.2021 tarih ve 43 sayılı kararı ile etik kurul onayından geçerek yapılmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010 - Aralık 2019 tarihleri arasında yapılan salvage mastektomi vakalarının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Adenokarsinom dışındaki meme patolojileri çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların demografik verileri, memedeki tutulum şekli, postoperatif patoloji sonuçları ve uzak metastaz durumu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara meme görüntüleme yöntemlerinin ardından patolojik tanı elde edilerek, metastaz taraması açısından 18 - FDG Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi uygulandı. Hastalık evrelemesinin ardından operasyon uygulandı. Klinik evreleme Tümör – Node - Metastaz (TNM) sınıflandırmasına göre yapıldı. Patoloji sonuçlarına göre; tümör boyutu, hormon reseptörü ve Her - 2 pozitifliği, Ki - 67 oranı değerlendirildi. Tüm hastalar medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi bölümleri ile konsülte edildi. "Postoperatif İzlem Verileri" hastane veri tabanından temin edildi. Takipsiz hastalara telefonla ulaşılarak bilgileri alındı. Takip amacıyla kliniğimize gelmesi gerektiği iletili. Genel sağkalım süresi postoperatif izlem verisi olarak değerlendirildi.

Sayısal veriler "ortanca" veya "ortalama" olarak değerlendirildi. Örnek yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı.

3. Bulgular

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2010 ve Aralık 2019 tarihleri arasında 22 adet salvage mastektomi olgusu saptandı. Olguların iki tanesi erkek diğer olgular kadın cinsiyette olup; ortalama yaş erkeklerde 69 (69 - 69 yaş), kadınlarda 69,9 (25 - 83) olarak saptandı. Hastaların 14 tanesinde cilde ülsere lezyon, 6 tanesinde ciltte ülser olmadan cilt tutulumu tespit edildi. Tüm hastalara preoperatif meme ultrasonografisi ve mamografi yapıldı. 15 hasta tru - cut biyopsi ile patolojik tanı alırken, 7 hasta insizyonel biyopsi ile patolojik tanı aldı. Preoperatif PET - BT ile evreleme sonrası 8 hastada kemik metastazı, 4 hastada akciğer metastazı, 2 hastada karaciğer metastazı, 6 hastada ise kemik, karaciğer ve akciğer metastazı birlikteliği tespit edildi. Tüm hastalara sistemik kemoterapi uygulandı.

Hastalar tedavi sonrası operasyon amaçlı tarafımıza danışıldı. Hastaların hepsine salvage mastektomi uygulandı. 3 hastaya mastektomi sonrası deri grefti uygulandı. Postoperatif patoloji sonuçlarına göre; 16 hastada invaziv duktal karsinom, 3 hastada invaziv lobuler karsinom, 1 hastada ise adenosquamos karsinom tespit edildi. 2 (% 9,09) hastada T2, 2 (% 9,09) hastada T3, 14 (% 63,6) hastada T4 tümör görüldü. 16 (% 72,7) hastada ER / PR pozitifliği saptandı. 9 (% 40,9) hastada Her - 2 pozitifliği saptandı. Ki - 67 oranı % 45 (min: 10 - max: 85) oranda olduğu görüldü. Tüm hastalarda cerrahi sınır negatif olarak raporlandı. Hastanede kalış süresince hiçbir hastada mortalite görülmedi. Genel sağkalım verileri değerlendirildiğinde 40 ay (min: 35 ay - max: 60 ay) olarak saptandı.

Tablo 1: Patoloji sonuçlarına göre hasta sayıları

Patoloji Sonucu	Hasta Sayısı
invaziv duktal karsinom	16
invaziv lobuler karsinom	3
adenosquamos karsinom	1

Tablo 2: Metastaz yerlerine göre hasta sayıları

Metastazlar	Hasta Sayısı
Kemik	8
Akciğer	4
Karaciğer	2
Multiple metastaz	6

Tablo 3: Reseptör pozitifliğine göre hasta sayıları

Reseptör	Hasta Sayısı
Her – 2	9
ER / PR	16

4. Tartışma ve Sonuç

Meme kanseri görülme oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda son yıllarda lokal ileri evre meme kanseri batı bölgelerimizde % 20 iken doğudaki bölgelerimizde % 50 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır [7]. Metastatik meme kanseri (MMK) hastaları için tedavinin temel dayanağı sistemik tedavidir. MMK hastalarında cerrahi müdahale tartışmalıdır. Radyoterapi ve palyatif cerrahi tedaviler, MMK hastalığında, esas olarak ağrının giderilmesi veya yara yönetiminde kanama veya enfeksiyonu kontrol etmek için de kullanılmıştır[8]. Yapılan araştırmalarda, primer tümörün cerrahi rezeksiyonunun da bir sağkalım yararı sağlayabileceğini gösterilmiştir.

Khan ve ark.[9] 2002' de yayınladıkları retrospektif bir çalışmada primer tümörün rezeksiyonundan bahsetmişlerdir.

Yine Babiera ve ark.[10] tarafından yapılan çalışmada MMK' lı hastaların % 37' sine cerrahi uygulanmış, hastalar tümör çapı, grade, cerrahi metot, sistemik tedavi (kemoterapi, hormonoterapi) ve radyoterapi almalarına göre değerlendirilmiş. Özellikle ER pozitif hastalarda sağkalımın arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların % 40,9' unda Her - 2 pozitifliği saptandı. Genel sağkalım ise 40 ay (min: 35 ay - max: 60 ay) olarak saptandı.

Rao ve ark. metastatik meme kanserinde uygulanan operasyonda sağlam cerrahi sınır sağlandığında ve daha az sayıda metastaz olduğunda, hastalığın ilerleme göstermeden geçirilen survey süresini daha uzun bulmuşlardır [11].

Field ve ark.[12] tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi yapılan hastalarla yapılmayanlar arasında hastalıksız sağkalım süresinden anlamlı fark saptanmamış, ancak çok değişkenli inceleme yapıldığında cerrahi yapılan hastalarda survey daha uzun saptanmıştır.

Bu çalışmalar, retrospektif değerlendirildiğinde subjektif olarak yorumlanmıştır. Cerrahların, hasta seçiminde pozitif ayrımcılık yaptığı (genç yaş, küçük tümör boyutları, aksilla tutulumunun az olması, metastaz sayısının az olması) izlenmektedir [10, 14].

MMK' lı hastalarda tanı anında primer tümör için lokal tedavinin rolü çeşitli serilerde değerlendirilmiştir[13]. Çalışmalarda, pozitif cerrahi sınırlara sahip hastalarda cerrahi, ameliyat edilmeyen hastalara kıyasla önemli bir sağkalım yararı eklememiştir. Primer meme tümörünün rezeksiyonu yapılan MMK hastaları, özellikle negatif cerrahi sınırlar elde edilebiliyorsa, sadece sistemik tedavi alan hastalara kıyasla bir hayatta kalma avantajı sağlanmıştır [14]. Çalışmamızda bütün hastalarda negatif cerrahi sınır ile mastektomi yapılmıştır.

Metastaz bölgesi genel sağkalım üzerinde etkili olabilir. Bu konuyla ilgili olarak Rapti ve ark. [14] sadece kemik metastazı olan hastalarda cerrahinin daha fazla oranda sağkalım yararını bildirdiler.

Çalışmamızda ise 8 hastamızda izole kemik metastazı, 6 hastamızda ise multiple metastazlar (kemik, akciğer ve karaciğer) izlenmiştir.

MMK' li hastalarda ameliyatın lokal yara kontrolünde rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, cerrahinin de sağkalımı arttırmada bir rolü olabileceğini biliyoruz. Bu hastalarda mastektomi hayat kalitesini ve sağkalımı arttıran cerrahi bir teknik olarak hala geçerliliği korumakla birlikte bu grup hastalar multidisipliner bir onkolojik yaklaşımla değerlendirilmelidir. MMK' li hastaların yönetiminde cerrahinin faydasını daha fazla değerlendirmek için randomize, kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Etik Beyanı

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 26.01.2021 tarih ve 43 sayılı kararı ile etik kurul onayından geçerek yapılmıştır.

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- [2] TC Sağlık Bakanlığı. (2016) Türkiye Kanser Kontrol Programı 2013–2018. TC Sağlık Bakanlığı; Ankara, Türkiye: 2016.
- [3] Singletary, S. E., Connolly, J. L. (2006). Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 56(1), 37-47.
- [4] Plevritis, S. K., Munoz, D., Kurian, A. W., Stout, N. K., Alagoz, O., Near, A. M. et al. (2018). Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000-2012. *Jama*, 319(2), 154-164.
- [5] Kent, C. L., McDuff, S. G., Salama, J. K. (2020). Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed?—a narrative review. *Ann Palliat Med*, 9, 62-72.
- [6] Tham, Y. L., Sexton, K., Kramer, R., Hilsenbeck, S., Elledge, R. (2006). Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*, 107(4), 696-704.
- [7] Ozmen V. (2010) Meme Hastalıkları Dernekleri etkinlikleri. *Meme Sağlığı Dergisi* 2010; 6: 43-44.
- [8] Soran, A. (2018). Are we close to the end of the primary tumor resection discussion for de novo stage IV BC?. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 45(2), 81-82.
- [9] Khan, S. A., Stewart, A. K., Morrow, M. (2002). Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?. *Surgery*, 132(4), 620-627.
- [10] Babiera, G. V., Rao, R., Feng, L., Meric-Bernstam, F., Kuerer, H. M., Singletary, S. E. et al. (2006). Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Annals of surgical oncology*, 13(6), 776-782.
- [11] Rao, R., Feng, L., Kuerer, H. M., Singletary, S. E., Bedrosian, I., Hunt, K. K. et al. (2008). Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*, 15(6), 1696-1702.
- [12] Fields, R. C., Jaffe, D. B., Trinkaus, K., Zhang, Q., Arthur, C., Aft, R. et al. (2007). Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Annals of surgical oncology*, 14(12), 3345-3351.

- [13] Gnerlich, J., Jeffe, D. B., Deshpande, A. D., Beers, C., Zander, C., Margenthaler, J. A. (2007). Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Annals of surgical oncology*, 14(8), 2187-2194.
- [14] Rapiti, E., Verkooijen, H. M., Vlastos, G., Fioretta, G., Neyroud-Caspar, I., Sappino, A. P. et al. (2006). Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J clin oncol*, 24(18), 2743-2749.

Food Color Additives and Health Interaction

Gıda Renklendiricileri ve Sağlık Etkileşimi

Hatice BAYGUT^{1*}, Saniye BİLİCİ²

¹ Süleyman Demirel University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Isparta, Turkey

² Gazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Colorants, which have an important place in food additives, are defined by the International Food Codex Commission as "a substance that regulates the color of food or is added to give color". The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) affiliated with the Codex Alimentarius Commission (CAC) formed by the World Health Organization (WHO) and the Food Agriculture Organization (FAO) as part of the United Nations (UN) organization, is an authority that makes suggestions and recommendations on all matters concerning the additives. Different opinions have emerged in studies evaluating food additives in terms of health risks involved. In various studies investigating colorants in foods, it has been reported that the permitted colorants are used in high amounts and also that non-permitted colorants are encountered. In various epidemiological studies, it is stated that colorants cause diseases such as asthma, hypersensitivity, skin rashes, premature childbirth, migraine, cancer, thyroid, tumor, and chromosome damage in humans.

Keywords: Food color additives, health, interaction

Alınış / Received: 15.10.2021 Kabul / Accepted: 17.02.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



Ö Z E T

Gıda katkı maddeleri içinde önemli bir yere sahip olan renklendiriciler, Uluslararası Gıda Kodeksi Komisyonu tarafından "gıdanın rengini düzenleyen veya renk vermek için eklenen madde" olarak tanımlanmaktadır. Birleşmiş Milletler (BM) organizasyonunun bir parçası olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda Tarım Örgütü (FAO) tarafından oluşturulan Codex Alimentarius Komisyonu (CAC) ile bağlantılı FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA), katkı maddeleri ile ilgili tüm konularda öneri ve tavsiyelerde bulunan bir kuruluştur. Gıda katkı maddelerinin içerdiği sağlık riskleri açısından değerlendirildiği çalışmalarda farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Gıdalarda renklendiricilerin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda izin verilen renklendiricilerin yüksek miktarlarda kullanıldığı ve ayrıca izin verilmeyen renklendiricilere rastlandığı bildirilmiştir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda renklendiricilerin insanlarda astım, aşırı duyarlılık, deri döküntüleri, erken doğum, migren, kanser, tiroid, tümör gibi hastalıklara ve kromozom hasarına neden olduğu belirtilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gıda renklendiricileri, sağlık, etkileşim



1. Introduction

In recent years, with the rapid increase of the world population, awareness of people, changing consumer tastes, diversification of food products, increasing tendency to consume seasonal foods year-round, increased shelf life of foods, the necessity of standardization in quality, and the need for the rational use of decreasing food resources have increased the necessity to use food additives. Food color additives, which are an important group of food additives, play an important role in increasing the attractiveness of foods.

In foods, color is a visual feature consisting of the spectral distribution of light. The formation of the color occurs as a result of the interaction of the matter and light, and the wavelength of the colors is indicated as nanometer (nm). The colors of natural foods are caused by substances, defined as pigments, with a wide variety of chemical forms. For example, many foods of natural origin, such as vegetables and fruits, have a variety of colors, and their attractiveness is related to their color. Considering the recent food production technologies involved in various stages such as processing, storage, and sale, foods' colors may fade out partly or completely due to physical and chemical conditions, such as oxygen, pH, light, and heat. Food color additives are used to protect the quality of the food by increasing the naturally occurring color or by replacing the lost color, to create a standard color in the product technologically, to create different colors, or to obtain attractive and acceptable products. In food color additives, which have a wide range of use in food industry, the unique colors of raw foods can be used, and desired colors can also be created with some processes.

While recent innovations in food coloring eliminated some problems encountered previously, it also brought some new problems with it. The careful use of color additives is gaining importance day by day due to changes in consumer demands, legal regulations, and the presence of side effects on health.

Food Color Additives

Definition

In the Turkish Food Codex Regulation, the food additive is defined as follows: under normal conditions, it is not consumed alone or used as a food raw material; they are with or without nutritive value alone; and, they are substances whose residues or derivatives can be found in the finished product based on the technology chosen. In addition, they are substances that are allowed to be used in order to preserve and improve the taste, smell, appearance, structure, and other qualities of the food during the production, classification, processing, preparation, packaging, transportation, and storage [1]. Colorants, which have an important place in food additives, are defined by the International Food Codex Commission as "a substance that regulates the color of food or is added to give color" [2]

History

In prehistoric times, natural colorants obtained from only plants and animals were used. The use of colorants in foods first began with the addition of natural pigment extracts to sugars produced in Egypt in 1500 BC [3]. With the discovery of the first synthetic food color additive by Sir William Perkin in 1856, the colorant industry started to develop and synthetic food color additives were added to foods [4]. The use of natural and synthetic food color additives for coloring with many different purposes and methods has continued from ancient history to the present day [5].

Numbering

According to the Turkish Food Codex Regulation, it is obligatory to write the name or the E code together with the function of the additive added to the food in the table of contents on the food label [6]. The E number identifies food additives. The E code consists of the letter E and three/four numbers used in the European Union (EU) to avoid any confusion. All food additives used in coloring, whether natural or synthetic, are in this coding system. All food color additives whose E numbers are specified in the Turkish Food Codex Regulation are substances included in the Codex Alimentarius Commission (CAC) lists. According to their basic functions, food color additives are numbered between E100 and E199 in E code classification system [7].

Grouping

Natural Food Color Additives: Since they are synthesized from vegetable and animal organisms or microorganisms, they exist naturally in their structures. Some of them are present in the natural structure of minerals [8]. Main pigments are examined under three groups as anthocyanins, carotenoids, and chlorophylls. In addition, betalains, anthraquinones, naphthoquinones, iridoids, phycocyanins, animal pigments, caramelization, and Maillard reactions are widely known food colorants. Natural food colorants are more expensive due to production costs. When exposed to light, they easily fade, and they show low resistance to high temperature and acidity [9,10].

Semi-Synthetic Food Color Additives: They are produced by various processes that are applied to substances obtained from natural sources [9].

Synthetic Food Color Additives: These are also called "coal tar dyes" because the starting material in the synthesis of almost all of them is coal tar. Several factors such as pH, acid, salt, light, heat, and preservatives affect the stability of synthetic dyes [11,12].

Toxicological Evaluation

Before food coloring agents are approved, the potential hazards associated with each additive are scientifically evaluated [13]. Even after the use of colorants as additives is approved, studies on these additives are carried out and continuous risk assessment is made based on new findings [14,15].

The procedures applied in the research of the effects of food additives on health:

1. Experimental animals are given a lethal dose ([LD50]: the dose that causes 50% of the experimental animals to die).
 - a. Dose is reduced slowly and the dose-response relationship is investigated. In every dose, the absorption, metabolism, and excretion of the additive are examined.
 - b. The cells, tissues, and organs of the experimental animals are examined and their carcinogenic, mutagenic, teratogenic, and allergic effects are investigated.
2. If a dose in which the additive has no effect is not found, it is not allowed as a food additive.
3. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) is determined: With the NOAEL dose found, daily dose amounts without carcinogenic, mutagenic, teratogenic, and allergic effects in various organs of the body are determined in milligrams per kilogram of the animal in a period of 85% of the life span of the experimental animals. Since the experiment cannot be performed in people for ethical reasons, safety factor is used. In other words, 1/100 of the dose that has no effect on the experimental animal is accepted for human. Acceptable Daily Intake (ADI) is determined as "NOAEL/100". The ADI value is determined in milligrams per kilogram of human body weight. The daily maximum intake is determined as "ADI x Body Weight".
4. The second step in determining the maximum amount of additive to be added to the food is to determine the Good Manufacturing Practice (GMP) as part of ADI. If the GMP amount and the ADI value are exceeded, the use of the additive is not allowed [14-16].

Legal Evaluation

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) affiliated with the Codex Alimentarius Commission (CAC) formed by the World Health Organization (WHO) and the Food Agriculture Organization (FAO) as part of the United Nations (UN) organization, is an authority that makes suggestions and recommendations on all matters concerning the additives [13]. The JECFA and the European Food Safety Authority (EFSA) carry out detailed toxicological studies for substances intended to be used as food additives and prepare lists for the ADI levels and the use of substances to be approved for use in foods. The legislation regulating the use of food additives in Turkey is the "Turkish Food Codex Regulation". In this regulation, the usage limits of food additives are determined based on the ADI values determined by international organizations [14,16]. In the Turkish Food Codex Notification on food color additives prepared in accordance with the Turkish Food Codex Regulation, the provisions regarding the use and labeling of colorings in additives are specified [4].

Food Color Additives and Health

Different opinions have emerged in studies evaluating food additives in terms of health risks involved [17]. For example, there are also colorants that affect health positively. The relationship between health and carotenoid intake emerged with the discovery of carotene, which is known as the precursor of vitamin A, an important molecule in skin protection and cell development [18]. Curcumin has antioxidant properties and is known to have therapeutic properties in cancer prevention, wounds, and burns [19]. If unauthorized additives are used, i.e., illegally, and if they are used above the permitted limits or in foods that are not allowed, they may be harmful to human health [20]. In various studies investigating colorants in foods, it has been reported that the permitted colorants are used in high amounts and also that non-permitted colorants are encountered [21,22]. In various epidemiological studies, it is stated that colorants cause diseases such as asthma, hypersensitivity, skin rashes, premature childbirth, migraine, cancer, thyroid, tumor, and chromosome damage in humans [15,23]

Source	Country	Characteristics	Outcome measure	Health Effects
Pelsser et al. 2009 [24]	Holland	A randomized controlled trial 27 children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) Average age 6.2 years Control group (n=15) - few foods diet Intervention group (n=12) - elimination diet	ADHD	ADHD symptoms decreased in 73% of the children according to the parent's assessment and in 70% according to the teacher's assessment, while these rates were 12% and 0% in the control group, respectively.
Bateman et al. 2004 [25]	UK	A double blind, placebo-controlled study 100 children with ADHD Average age 4-8 years Control group (n=50) - healthy diet Intervention group (n=50) - elimination diet	ADHD	In terms of ADHD symptoms, 78% of the intervention group had a positive response to diet.
McCann et al. 2007 [26]	UK	A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial 153 (3-year-old) and 144 (8/9-year-old) children The challenge drink contained sodium benzoate and one of two artificial food colorings mixes (A or B) or a placebo mix.	A global hyperactivity aggregate (GHA)	Mixture A was significantly inversely associated with hyperactivity in all 3-year-olds compared to placebo. This effect was not seen in Mixture B.
Yadav et al. 2016 [27]	Hong Kong	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial 130 children (8/9-year-old) AFCs (capsule A), sodium benzoate (capsule B), and placebo (lactose)	ADHD	Capsule A containing AFCs and Capsule B containing sodium benzoate had no significant adverse effect compared with placebo in both behavior scores.
Yuet-Wan et al. 2010 [28]	Hong Kong	A field survey 64 children (8/9-year-old) The food frequency questionnaire A total of 87 foodstuffs were analyzed for 11 synthetic colors HPLC with photodiode array detection	Color additives in snack foods	Dietary exposure to synthetic colors was considerably lower than the acceptable daily intake. Data from HPLC analyses showed that several synthetic colors, which were labelled as present in the food, were not detected and vice versa.

2. Conclusion

In addition to the diverse and economically accessible food supplies that will provide people with adequate and balanced nutrition, priority is also given to the appearance of foods. "Color" comes first among the features that draw our attention in foods and enables us to have an idea about the taste or quality of foods. Criticisms regarding food quality is firstly about its color, which reveals the need for coloring foods. Many additives with coloring properties have different chemical, physicochemical and physical properties due to differences in their chemical structures, so these properties determine which types of products they will be used in, in what form, and for what purpose. Therefore, it is necessary to have sufficient chemical and physical knowledge about the structures of the colorants to use them as food color additives.

Today, the use of food color additives is an inevitable requirement. These color additives, which are very diverse and added in foods for different purposes, are chemical compounds, and if they are consumed in larger amounts than recommended, they may show harmful effects on human health. In determining the maximum amount of colorants to be added to foods, good manufacturing practice applications should be taken into consideration, and at the same time, studies should be conducted to determine how many kinds of food color additives will be added to the food. In addition, exceeding the legal limits of food colorants used in production should be prevented by raising awareness in food manufacturers. It is also important to provide consumers with access to accurate information on food colorings, they should gain the habit of reading labels, and they should be provided with the relevant supervision and control mechanisms by legal authorities at all times to protect their health from the hazards resulting from food colorings.

References

- [1] Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. Resmî Gazete Tarihi: 30.06.2013. [cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm>.
- [2] Tebliği, Türk Gıda Kodeksi Gıdalarda Kullanılan Renklendiriciler. Tebliğ 2002/55. Sayı28258, Madde 4, 2009. [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2002/08/20020825.htm>.
- [3] Özdemir FA. (2015). Gıda Renklendiricilerinin Tayini İçin Yeni Yöntemler Geliştirilmesi. Diss. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [4] Robinson T, McMullan G, Marchant R, Nigam P. (2001). Remediation of dyes in textile effluent: A critical review on current treatment technologies with a proposed alternative. *Bioresource Technology*, 77 (3): 247-255. doi: 10.1016/S0960-8524(00)00080-8.
- [5] Delwiche J. (2004). The impact of perceptual interactions on perceived flavor. *Food Quality and preference*, 15 (2): 137-146. doi: 10.1016/S0950-3293(03)00041-7.
- [6] Atman ÜC. (2004). Gıda katkı maddeleri ve gıda kontrolü. *Sted*, 13 (3): 86-88.
- [7] Küçüköner E. Helal gıda sertifikasyonunda gıda katkı maddelerinin yeri. 1.Ulusal Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi Gıda Katkı Maddeleri: Sorunlar ve Çözüm Önerileri Kongre Kitabı. 19-20 Kasım. Ankara: Pozitif Tanıtım Hizmetleri. 2011; 12-17.
- [8] Karaali A, Özçelik B. (1993). Gıda Katkısı Olarak Doğal ve Sentetik Boyalar, *Gıda*, 18 (6): 389-396.
- [9] Özcan M, Akgül A. (1995). Gıdalar için Doğal Renk Maddeleri-I, *Gıda*, 20 (4): 209-213.
- [10] Stich E. (2016). Food color and coloring food: quality, differentiation and regulatory requirements in the European Union and the United States. In *Handbook on Natural Pigments in Food and Beverages*. Woodhead Publishing. 3-27.
- [11] Oluwaniyi OO, Dosumu OO, Awolola GV, Abdurraheem AF. (2009). Nutritional analysis and stability studies of some natural and synthetic food colourants. *American journal of food technology*. 4 (5):218-225.
- [12] Chaitanya Lakshmi G. Food coloring: the natural way. *Res J Chem Sci*. 2014;2231(8):606.

- [13] Jain A, Mathur P. Evaluating hazards posed by additives in food-a review of studies adopting a risk assessment approach. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2015;3(3):243-255. doi: 10.12944/CRNFSJ.3.3.08
- [14] Ekici H, Yipel M, Portakal P, Yarsan E. (2008). Gıda Katkı Maddelerinin Toksikolojik Yönden İncelemesi. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*, 1-2.
- [15] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-ninth Report of The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 952. WHO, Geneva: 2009.
- [16] Boğa A, Binokay S. (2010). Gıda katkı maddeleri ve sağlığımıza etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19 (3): 141-154.
- [17] Tarnavölgyi G. (2003). Analysis of consumers attitudes towards food additives using focus group survey. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 68 (3): 193-196.
- [18] Solymosi K, Latruffe N, Morant-Manceau A, Schoefs B. (2015). Food colour additives of natural origin. In *Colour additives for foods and beverages*. Oxford: Woodhead Publishing, 3-34. doi: 10.1016 / B978-1-78242-011-8.0
- [19] Beaglehole R, Bonita R and Maqunsson R. (2011). Global cancer prevention: An important pathway to global health and development. *Sydney Law School Legal Studies Research Paper*, 11 (77): 1-29. doi: 10.1016/j.puhe.2011.09.029
- [20] Küçükoğlu S, Köse S, Özdemir AA, Uruç S. (2019). Annelerin Katkı Maddesi Konan Gıdalar Hakkında Bilgi Ve Tutumlarının Belirlenmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 7 (2): 125-136. doi: 10.33715/inonusaglik.561151
- [21] Kalyoncu A, Yurttagül M. (1995). Ankara piyasasında satılan Çeşitli dondurma, şekerleme ve pasta süslerine katılan sentetik gıda boyalarının kantitatif olarak araştırılması. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 24 (2): 279-291.
- [22] Yentür G, Ekşi A, Bayhan A. (1996). Ankara piyasasında sağlanan pasta süsleri ve bazı şekerlerde sentetik boya miktarının araştırılması, *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 43: 479-484.
- [23] Méndez-Vilas A. (Ed.). (2017). *Science within food: up-to-date advances on research and educational ideas*. Badajoz, Spain: Formatex Research Center.
- [24] Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Pereira RR, Buitelaar JK. (2009). A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 18: 12-19. doi: 10.1007/s00787-008-0695-7
- [25] Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, et al. (2004). The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of disease in childhood*, 89 (6): 506-511. doi: 10.1136/adc.2003.031435
- [26] McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 370 (9598): 1560-1567. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61306-3
- [27] Yadav A, Kumar A, Das M, Tripathi A. (2016). Sodium benzoate, a food preservative, affects the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose. *Food and Chemical Toxicology*, 88: 40-47. doi: 10.1016/j.fct.2015.12.016
- [28] Yuet-Wan Lok K, Chung WY, Benzie IF, Woo J. (2010). Colour additives in snack foods consumed by primary school children in Hong Kong. *Food Additives and Contaminants*, 3 (3): 148-155. doi: 10.1080/19393210.2010.5098

Therapeutic Effects of Removable Intraoral Class III Appliances on Dentofacial Structures: A Comprehensive Literature Review

Hareketli Ağız İçi Sınıf III Apareylerin Dentofasiyal Yapılar Üzerindeki Terapötik Etkileri: Kapsamlı Bir Literatür Taraması

Mehmet Ali YAVAN¹ , Gülcan ÇETİN TAŞKIRAN¹  Gökçenur GÖKÇE^{2*} , Nihal HAMAMCI¹ 

¹ Adıyaman University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, Adıyaman, Turkey

² İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, İzmir, Turkey,



ABSTRACT

The aim of this comprehensive review was to shed light on removable intraoral Class III appliances and their dentoskeletal effects in growing Class III subjects. Recently, intraoral Class III appliances have been recommended in cases of Class III malocclusions arising from maxillary retrusion instead of the Facemask appliance, which is commonly used in children at development age, due to its disadvantages including large volume and non-esthetic design, lack of cooperation, and its contribution to the irritation in the anchorage site. For these reasons, the appliances used in the treatment of Class II malocclusions have been modified for the treatment of Class III malocclusions. Among these, Fränkel Appliance III, which was introduced by Rolf Fränkel, is the most well-known modified appliance and the other well-known examples include Bionator III, Reverse Twin Block, and Magnetic Appliance III. Additionally, the other removable intraoral appliances introduced in the literature include Modified Tandem and Double-plate Appliance. The present review examined the designs of these appliances reported in the literature as well as their skeletal and dentoalveolar effects on the maxilla and mandible.

Keywords: Class III malocclusion, Intraoral appliance, Orthodontics

Alınış / Received: 09.12.2021 Kabul / Accepted: 18.02.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



Ö Z E T

Bu kapsamlı derlemenin amacı, Sınıf III maloklüzyona sahip büyüyen bireylerin tedavisinde kullanılan hareketli intraoral Sınıf III apearelere ve bunların dento iskeletsel etkilerine ışık tutmaktır. Maksiller retrüzyon kaynaklı Sınıf III maloklüzyon görülen gelişim çağındaki çocuklarda sıklıkla kullanılan yüz maskesi gibi ekstraoral apearelerin; büyük hacimli olmaları ve estetik görünmemeleri, hastaların kullanımda kooperasyon göstermemesi ve ankraj bölgesinde irritasyon yaratmaları gibi dezavantajları nedeniyle son zamanlarda intraoral Sınıf III apearelerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla, Sınıf II maloklüzyonların tedavisinde kullanılan apeareler Sınıf III maloklüzyonların tedavisi için modifiye edilmiştir. Bunlar arasında en bilineni Rolf Fränkel tarafından geliştirilen Fränkel III apeareyi olmak üzere; Bionator III, Ters Twin Block ve Manyetik apeare III gibi apeareler vardır. Ayrıca literatürde Modifiye Tandem ve Double-plate apeareyi de geçmektedir. Bu derlemede, literatürde bildirilen tüm apearelerin tasarımlarının yanı sıra maksilla ve mandibula üzerindeki iskelet ve dentoalveolar etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sınıf III maloklüzyon, İnaoral apeare, Ortodonti



1.Introduction

Class III malocclusions represent the most difficult deformities for orthodontists in terms of diagnosis and treatment [1]. Determining whether these malocclusions have a dental, functional, or skeletal etiology is of paramount importance. Skeletal Class III anomalies may occur due to growth retardation in the maxilla, overdevelopment of the mandible, or both. In children with developmental delay in the maxilla, maxillary growth may be facilitated using an orthopedic force with a protraction device [2,3]. Maxillary protraction facemask treatment is the most commonly preferred method for maxillary protraction in children in developmental period. Moreover, this method has been shown to stimulate the growth in circum-maxillary sutures and to activate the anterior and inferior translation of the maxilla by means of force [4].

In Class III malocclusions, mandibular anterior displacement is commonly seen when transitioning from the postural rest position to the occlusal position, which is detected by functional analysis [5]. On the other hand, researchers have recently focused their attention on intraoral treatment approaches considering that facemask is not esthetic and comfortable and also leads to difficulties in patient cooperation [6,7]. The aim of this comprehensive review is to introduce clinicians to the dentoskeletal effects of different removable appliances designed as an alternative to face masks.

In the present review, studies, case series and case reports that included syndrome-free patients, intraoral anchorage, clinically and epidemiologically consistent cephalometric measurements, and definitive clinical records were examined and among them, articles that reported on appliances were selected. The appliances noted in those studies included Fränkel Appliance III [8], Bionator III Appliance [9], Double-Plate Appliance [10], Magnetic Appliance III [11], Modified Tandem Appliance [6] and Reverse Twin Block [7].

1. Fränkel Appliance III (FR-3)

The Fränkel function regulator III appliance (FR-3) was introduced by Fränkel and is used in the treatment of Class III malocclusions to achieve targeted morphological changes in the jaw bones by affecting the masticatory muscles [12]. FR-3 (Figure 1) can be used for treating children with Class III

growth pattern who present with a mandible that can be positioned posteriorly along with a retrognathic maxilla in functional examination [12,13]. This appliance eliminates the pressure of cheek and lip muscles as well as mental, buccinator, and orbicularis oris muscles. With this appliance, the apposition in the dentoalveolar region is increased according to the functional matrix theory to move the maxilla forward and to restrain mandibular growth [13].

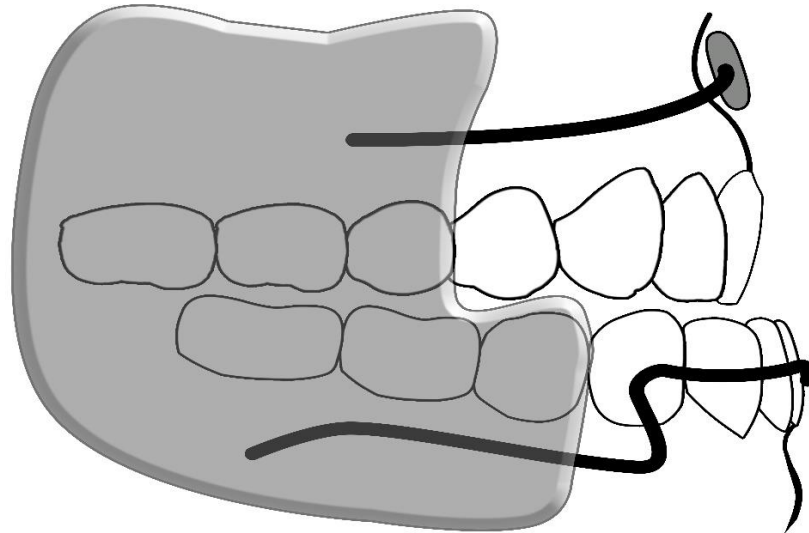


Figure 1: Schematic view of Fränkel Appliance III

Literature indicates a consensus that FR-3 leads to inferior and posterior mandibular dislocation [14,15]. However, there is some conflict about the effects of FR-3 in the maxilla [8]. Frankel [12] originally concluded that the use of the FR-3 leads to increased bone apposition at point A, while McNamara and Huges reported that it caused forward and downward move of the maxilla [16]. On the other hand, Kohmura et al. [17] reported a remarkable anterior movement of point A and transversal expansion of both arches. Additionally, Graber et al. [14] indicated that bone proliferation increased due to the indirect tension of the shields on the periosteum. Nevertheless, Ulgen and Firatlı [13] suggested that the improvement is mostly due to the downward and posterior rotation of the mandible and retroclination of the mandibular incisors, and that the forward movement of the maxilla is not very important.

Baik et al. [8] applied FR-3 in children with Class III malocclusions at development age and compared them with the control group. The authors reported that although FR-3 provided no significant skeletal or dental effect in the maxilla, it led to clockwise rotation in the mandible and to linguoversion of the mandibular incisors. Biren and Erverdi [18] showed that the use of FR-3 led to increased total and lower anterior facial height as well as decreased overbite. Similarly, Kalavritinos et al. [19] reported that the use of FR-3 resulted in a significant increase in the facial convexity angle. In contrast, McNamara and Huges [16] suggested that although the treatment can be completed within six months by the use of an orthopedic facemask, a minimum of 12-24 months are required for FR-3 to exert the same effect.

Finally, studies have shown that FR-3 leads to increase ANB angle as well as a significant increase in the overjet [13, 18-20].

2. Bionator III Appliance

According to Balters' hypothesis, in Class III patients the tongue is more advanced than normal and the goal of this malocclusion treatment is to keep the tongue in a more backward and higher position [21]. It has also been reported that Bionator III appliance (Figure 2) is applied to individuals at development age in whom the skeletal Class III case is not very severe, in order to treat the malocclusion by moving the tongue and mandible backward and by applying neuromuscular modification [21]. Garattini et al. [9] showed that the use of Bionator III therapy resulted in a significant advancement at point A compared to the control group and also led to clockwise movement of the mandible, thereby causing decreased SNB angle and increased ANB angle. The authors also noted that this appliance is highly useful, cost-

effective, and comfortable in individuals with Class III malocclusions that originate from maxillary deficiency and have a hypodivergent growth pattern since it has been shown to cause an increase in both the Sn/GoGn angle and the anterior facial height [9].

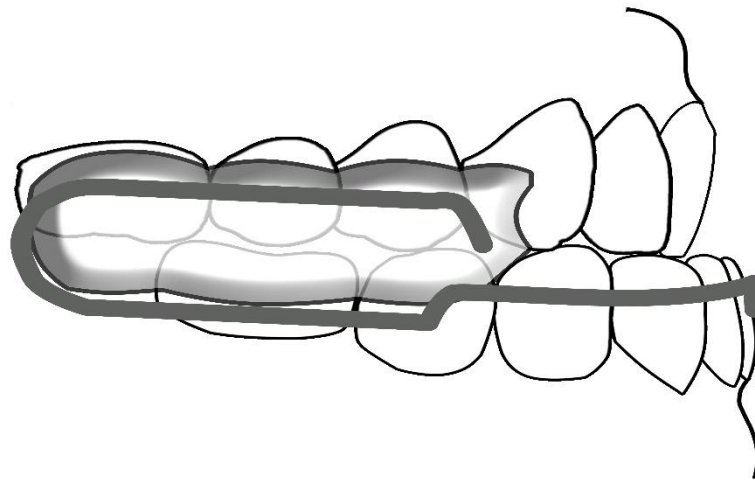


Figure 2: Schematic view of Bionator III Appliance

3. Double-plate Appliance [DPA]

Double-plate Appliance (DPA), which was developed by Planas, is an intraoral appliance used for Class III malocclusions, containing angulated acrylic blocks with Class III elastics that are applied between the upper molars and lower canines [22]. In a previous study, Demirel [22] reported that the use of DPA (Figure 3) in individuals with Class III malocclusions characterized by maxillary deficiency and/or excessive mandibular growth led to the stimulation of forward movement of the maxilla, posterior rotation of the mandible, improvement in ANB, Wits, and convexity measurements, increased lower anterior facial height, protrusion and intrusion in upper incisors, and retrusion in lower incisors. Additionally, the treatment also resulted in skeletal improvement and favorable outcomes in soft tissue [22].

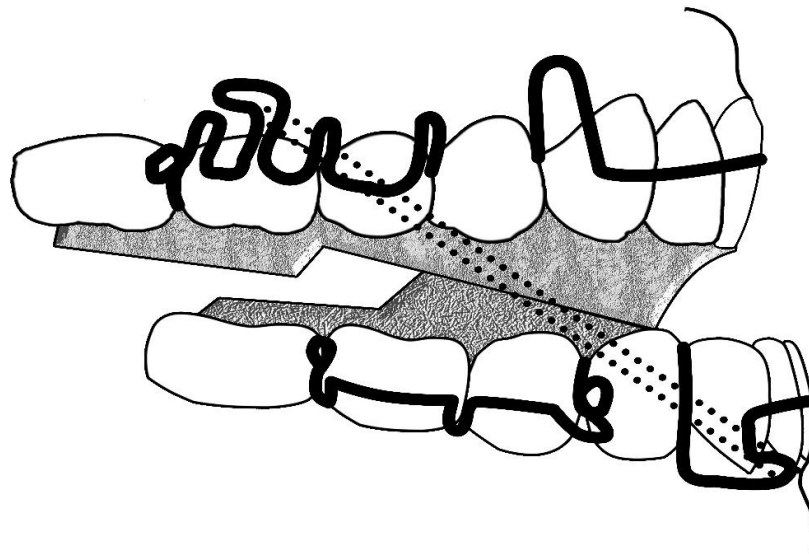


Figure 3: . Schematic view of Double-plate Appliance.

Ucem et al. [10] compared the Facemask therapy and intraoral DPA in 28 cases of skeletal Class III malocclusions and reported that the increases in SNA angles and the skeletal effects in the Facemask group were significantly greater than in the DPA group while the increase in the overjet and the

protrusion of the maxillary incisors and retrusion of the mandibular incisors were significantly greater in the DPA group compared to the Facemask group.

4. Magnetic Appliance

Vardimon et al. [23] designed the Functional Orthopedic Magnetic Appliance (FOMA III) in 1990 by placing a permanent magnet on the upper and lower acrylic plates and first applied it to six female Macaca monkeys. At the end of the application, the maxilla moved anteriorly en bloc and a minimal increase was noted in the mandibular length. Darendeliler et al. [24] developed the Magnetic Activator Device (MAD) III and reported that the use of this device provided successful outcomes, whereby the force exerted by the magnets stimulated forward movement of the maxilla and backward movement of the mandible. Tuncer and Uner [11] investigated the efficacy of a magnetic appliance in 10 functional Class III patients (mean age, 9 years 7 months), in whom the magnetic appliance (Figure 4) placed in the maxilla was at a more posterior location compared to that of mandible. The authors reported that the use of the appliance showed no significant skeletal effect in the maxilla while it led to a posterior rotation of the mandible in addition to maxillary protrusion and mandibular incisor retrusion. Accordingly, it is tempting to consider that although the use of magnets provides solutions for various orthodontic problems, magnets are not commonly used in routine practice due to their disadvantages for periodontal tissues and increased costs [11].

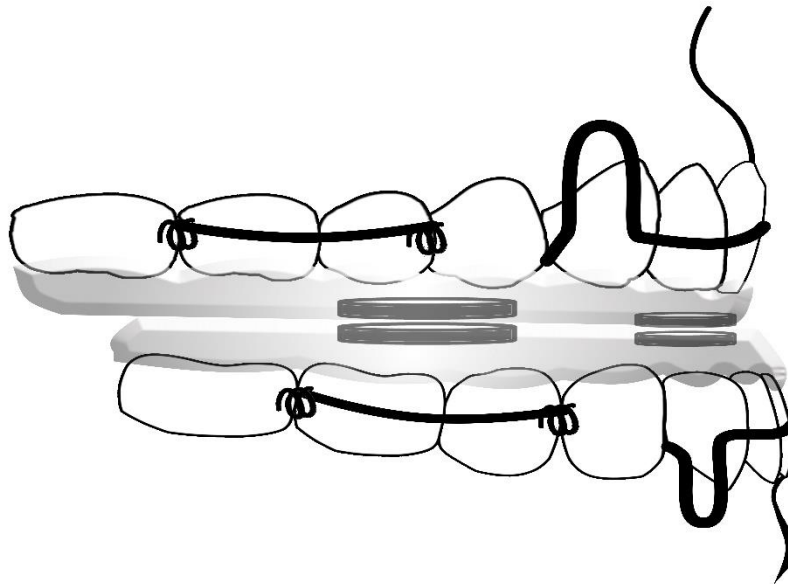


Figure 4: Schematic view of Magnetic Appliance.

5. Modified Tandem Appliance (MTA)

Klempner [25] and Chun et al. [26] developed the Modified Tandem Appliance (MTA) by modifying the Tandem Traction Bow Appliance. This modification included the addition of a fixed banded appliance with expansion screws to the maxilla and the application of an expansion screw to the lower appliance. The researchers applied MTA in a five-year-old Class III girl with maxillary retrognathism for a period of 12 months and reported that it could be successfully used in cases of maxillary retrognathism with severe skeletal Class III and deep bite malocclusion [26].

Atalay and Tortop [6] divided skeletal Class III subjects into early and late treatment groups based on their ages and applied MTA (Figure 5) in both groups. All the patients were instructed to wear the appliance approximately 14-16 hours a day and the treatment was continued until a minimum overjet of 2 mm was obtained. At the end of the treatment, the maxilla moved forward, molar relationships were improved particularly by the forward advancement of the maxilla, and no significant rotation was observed in the maxilla in both groups. Moreover, the upper incisors were protruded, the lower incisors were significantly retruded and tipped lingually, and the lower molars were distalized. Although no significant difference was observed between the treatment groups, the overjet and molar relationships

improved due to both skeletal and dental changes in the early treatment group while they improved mostly due to skeletal changes in late treatment group.

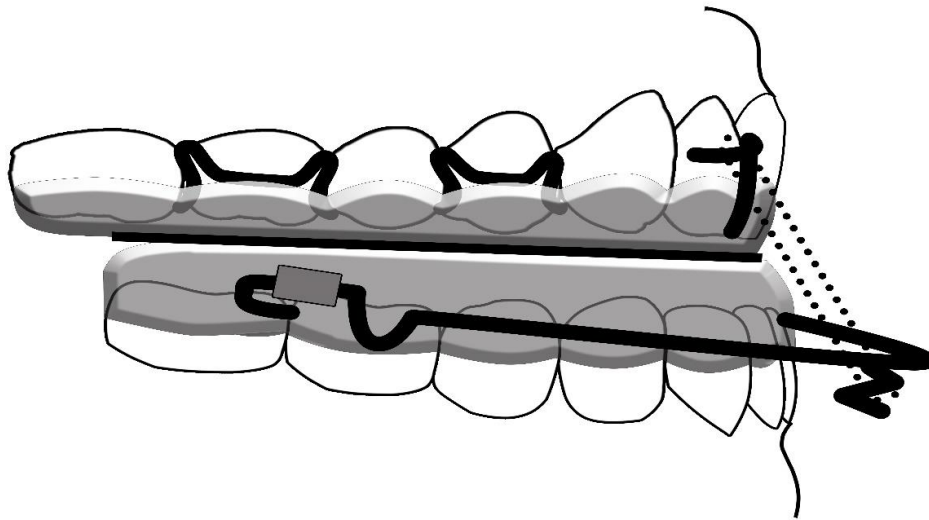


Figure 5: Schematic view of Modified Tandem Traction Bow Appliance.

6. Reverse Twin Block (RTB)

Kidner et al. [27] developed the Reverse Twin Block (RTB) in 2003 by modifying the Twin Block appliance used in Class II patients with mandibular retrognathism that were at development age. In RTB (Figure 6), the acrylic blocks in the upper and lower arches, unlike in Class II treatment, are designed in such a manner that the mandible is held in a more protrusive position.

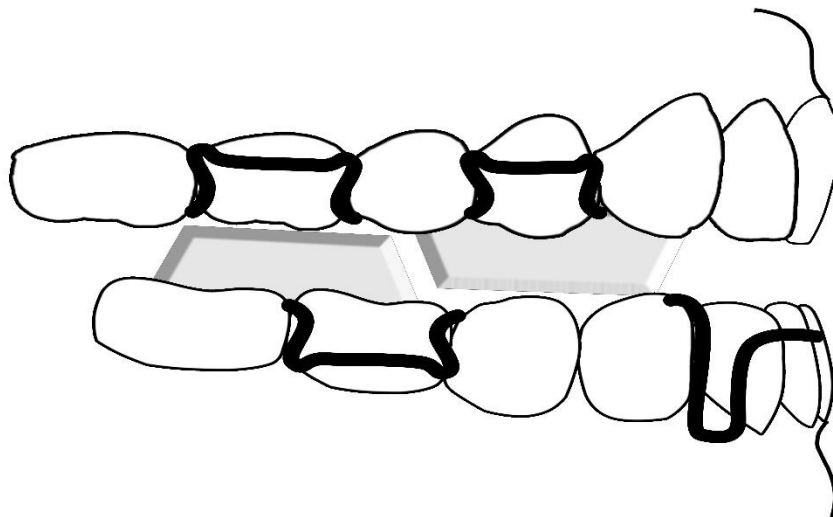


Figure 6: Schematic view of Reverse Twin Block Appliance.

Kidner et al. [27] applied RTB in 14 Class III patients with an average chronological age of 10 years and reported that most of the changes observed after the treatment were of dentoalveolar origin and the changes mostly included proclination of maxillary incisors, retroclination of mandibular incisors, and increased maxillary/mandibular plane angle. The author also noted that RTB could be successfully used in the treatment of early Class III malocclusions.

Seehra et al. [7], on the other hand, applied RTB in 13 Class III subjects with an average chronological age of 9.9 years in 2012 and compared the results with those of subjects that underwent Facemask

therapy and of untreated subjects. The authors indicated that the skeletal changes in the Facemask group were significantly greater than those of RTB group while maxillary incisor proclination and mandibular incisor retroclination were greater in the RTB group compared to the Facemask group.

2. Conclusion

Intraoral Class III appliances including FR-3, Bionator III, RTB, Magnetic Appliance III, MTA, and DPA could be successfully used in the treatment of Class III malocclusions due to their advantages including practicality, esthetic design, and favorable patient cooperation. The primary benefit of these appliances is generally achieving increased ANB angle and overjet as well as downward and backward rotation of the mandible, buccoversion of maxillary incisors, and linguoversion of mandibular incisors. Based on the findings, we suggest that intraoral Class III appliances could be useful alternatives due to their esthetic and hygienic designs particularly in hypodivergent and mild or moderate growing Class III subjects in whom the mandible can be positioned posteriorly.

References

- [1] Guyer EC, Ellis III EE, McNamara Jr JA, Behrents RG. Components of Class III malocclusion in juveniles and adolescents. *Angle Orthod.* 1986;56(1):7-30.
- [2] Baik HS. Clinical results of the maxillary protraction in Korean children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108(6):583-92.
- [3] Sung SJ, Baik HS. Assessment of skeletal and dental changes by maxillary protraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(5):492-502.
- [4] Macdonald KE, Kapust AJ, Turley PK. Cephalometric changes after the correction of Class III malocclusion with maxillary expansion/facemask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;116(1):13-24.
- [5] Rakosi III T. Treatment of Class III malocclusions. *Dentofacial Orthopedics with Functional Appliances US: CV Mosby.* 1997:461-80.
- [6] Atalay Z, Tortop T. Dentofacial effects of a modified tandem traction bow appliance. *Eur J Orthod.* 2010;32(6):655-61.
- [7] Seehra J, Fleming PS, Mandall N, Dibiase AT. A comparison of two different techniques for early correction of Class III malocclusion. *Angle Orthod.* 2012;82(1):96-101.
- [8] Baik HS, Jee SH, Lee KJ, Oh TK. Treatment effects of Fränkel functional regulator III in children with Class III malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(3):294-301.
- [9] Garattini G, Levrini L, Crozzoli P, Levrini A. Skeletal and dental modifications produced by the Bionator III appliance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(1):40-4.
- [10] Ucem TT, Ucuncu N, Yuksel S. Comparison of double-plate appliance and facemask therapy in treating Class III malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126(6):672-9.
- [11] Tuncer C, Üner O. Effects of a magnetic appliance in functional Class III patients. *Angle Orthod.* 2005;75(5):768-77.
- [12] Fränkel R, editor. Maxillary retrusion in Class 3 and treatment with the function corrector 3. Report of the congress European Orthodontic Society; 1970.
- [13] Ülgen M, Firatli S. The effects of the Fränkel's function regulator on the Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;105(6):561-7.
- [14] Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. *Dentofacial orthopedics with functional appliances: Mosby Incorporated;* 1997.
- [15] Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM. *Contemporary orthodontics: Elsevier Health Sciences;* 2006.
- [16] McNamara Jr JA, Hulse SA. The functional regulator [FR-3] of Fränkel. *Am J Orthod.* 1985;88(5):409-24.

- [17] Kohmura T, Tokuda N, Fukamachi H, Hara S, Yamaki M, Hanada K, et al. Effects of therapy using the function regulator (FR III) on cases with reversed occlusion. *Nihon Kyosei Shika Gakkai zasshi= The journal of Japan Orthodontic Society*. 1986;45(4):693.
- [18] Biren S, Erverdi N. Cephalometric evaluation of maxillary retrognathism cases treated with Fr-3 appliance. *Journal of Marmara University Dental Faculty*. 1993;1(4):354-60.
- [19] Kalavritinos M, Papadopoulos MA, Nasiopoulos A. Dental arch and cephalometric changes following treatment for Class III malocclusion by means of the function regulator (FR-3) appliance. *J Orofac Orthop*. 2005;66(2):135-47.
- [20] Levin AS, McNamara Jr JA, Franchi L, Baccetti T, Fränkel C. Short-term and long-term treatment outcomes with the FR-3 appliance of Fränkel. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;134(4):513-24.
- [21] Balters W. *Eine Einführung in die Bionatorheilmmethode: ausgewählte Schriften und Vorträge*: Hölzer; 1973.
- [22] Demirel H. *Agız içi çift plak uygulaması ile 3. Sınıf Anomalilerin tedavilerine yeni bir yaklaşım [thesis]* Ankara, Turkey: Gazi Üniversitesi. 1999.
- [23] Vardimon AD, Graber TM, Voss LR, Mulfer TP. Functional orthopedic magnetic appliance [FOMA] III—modus operandi. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1990;97(2):135-48.
- [24] Darendeliler MA. Early class III treatment with magnetic appliances. *J Clin Orthod*. 1993;27:563-9.
- [25] Klemptner LS. Early orthopedic Class III treatment with a modified tandem appliance. *J Clin Orthod*. 2003;37(4):218-23.
- [26] Chun Y-S, Jeong S-G, Row J, Yang S-J. A new appliance for orthopedic correction of Class III malocclusion. *J Clin Orthod*. 1999;33(12):705.
- [27] Kidner G, DiBiase A, DiBiase D. Class III Twin Blocks: a case series. *J Orthod*. 2003;30(3):197-201.