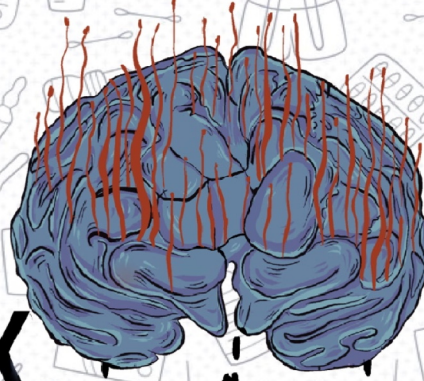




• SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ •

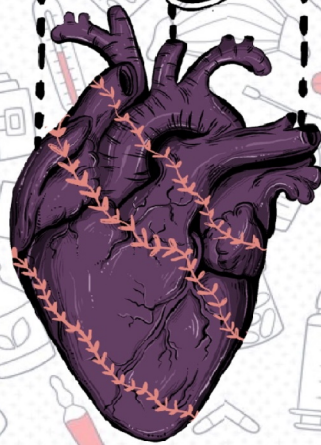


SAĞLIK
BİLİMLERİ
DERGİSİ

CİLT 13, SAYI 2, YIL 2022
E-ISSN: 2146-247X

VOLUME 13, ISSUE 2, YEAR 2022

JOURNAL
OF HEALTH
SCIENCES





SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Cilt 13, Sayı 2, Yıl 2022

SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY

JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

Volume 13, Issue 2, 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

Akıllı Telefonlarda Bulunan Postür Düzeltme Uygulamalarının Boyun Ağrısı ve Fonksiyonuna Etkileri <i>Effects Of Posture Correction Applications On Smartphones On Neck Pain and Function</i> Gülşah BARĞI, Kubilay GÜNGÖRER	161-170
Pinus nigra L. ve Pinus brutia L. (Çam) Alkollü Kabuk Ekstraktlarının Pseudomonas aeruginosa ve Chromobacterium violaceum'a Karşı Anti-QS Aktivitesi Yoluyla Virülans Faktörlerinin Üretim Potansiyeli Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of the Effect of Pinus nigra L. and Pinus brutia L. (Pine) Alcoholic Bark Extracts on Production Potential of Virulence Factors About Anti-QS Activity Against Pseudomonas aeruginosa and Chromobacterium violaceum</i> Bashar İBRAHİM	171-178
Diyabette Egzersiz Bilgisi Ölçeği'ni Geliştirme Çalışması <i>Developing the Exercise Knowledge Scale in Diabetes</i> Sabriye ERCAN, Hakan KORKMAZ, Ayhan CANBULUT, Serife Mehtap BOYLUBAY, Aise DURAN CANBULUT, Seyfullah KAN, Cem ÇETİN	179-189
Tek Taraflı Palatinal Gömülü Maksiller Kanin Dışın Anatomik Konumunun Komşuluğundaki Lateral Diş Kökü Rezorpsiyonu ile İlişkisi <i>The Effect of the Anatomical Position of Unilateral Palatinal Impacted Maxillary Canine on Adjacent Lateral Root Resorption</i> Elif ALBAYRAK, Neslihan Ebru ŞENİŞİK, Adnan KARAIBRAHİMOĞLU, Derya YILDIRIM	190-200
Ulusal Alan Yazında Hemşirelik Öğrencilerinde İşbirlikli Öğrenme Yöntemlerinin Kullanımı: Sistematik Derleme <i>The Use of Cooperative Learning Methods in Nursing Students in The National Literature: A Systematic Review</i> Esin ÇETİNKAYA USLUSOY, Seda ERSOY	201-211
Artmış RDW Değeri ile Kolelitiyazis İlişkisi <i>Elevated Level of RDW is Associated with Cholelithiasis</i> Selahattin VURAL, Tuğrul KESİCİOĞLU, İsmail AYDIN	212-217
Grelin ve Grelin Reseptörü Polimorfizmlerinin Tip 2 Diyabetle İlişkisi <i>Relationship of Ghrelin and Ghrelin Receptor Polymorphisms with Type 2 Diabetes</i> Esmâ SELÇUK, Uğur ŞAHİN, Didem ÖZKAHRAMAN, Mustafa CALAPOĞLU, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU	218-227
Öğrencilerin Organ Bağışı Hakkındaki Düşüncelerinin Belirlendiği Fenomenolojik Bir Çalışma <i>A Phenomenological Study Determining Students' Opinions About Organ Donation</i> Gülây OYUR ÇELİK, Büşra DALFİDAN	228-239
Farklı Konsantrasyonlarda Glikolik Asit Kullanımının Kök Kanal Dolgu Materyallerinin Bağlanma Dayanımı Üzerine Etkisi <i>The Effect Of Using Glycolic Acid At Different Concentrations On The Bond Strength Of Root Canal Filling Materials</i> Muhammed DEMİRBAŞ, Murat MADEN, Hikmet ORHAN	240-252
Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekiminde Levobupivakain ve Artikainin Postoperatif Ağrı Giderme ve Lokal Anestezik Etkinliğinin Karşılaştırılması <i>A Comparison of the Postoperative Pain Relief and Clinical Local Anesthetic Efficacy of Levobupivacaine and Articaine for Impacted Lower Third Molar Removal</i> Burak ERGÜDER, Özlem AKKEMİK, Ramazan KOYMEN	253-262
Dental Orta Hat Simetri-Asimetrisinin Dentofasiyal Estetik Algı Üzerine Etkisi <i>The Effect Of Dental Midline Symmetry-Asymmetry On Dentofacial Aesthetic Perception</i> Esin KOZAK, Süleyman Hakan TUNA	263-270

Ev Hanımlarında Akıllı Telefon Kullanımının Boyun Ağrısına Etkisi <i>The Effect of Smartphone Use on Neck Pain in Housewives</i> Feride YARAR, Seda BAYRAMOĞLU, Hande ŞENOL	271-279
Covid 19 Pandemisi Döneminde, Sezaryen Operasyonu Planlanan Primipar Gebelerin Anestezi Yöntemi Seçimi Nasıl Oldu? <i>How Was The Anesthesia Method Selection Of Primiparous Pregnants Who Was Planned For Cesarean Section During The Covid 19 Pandemic Period?</i> Deniz TURAN	280-287
Eğimli Kök Kanallarında Dört Farklı Döner Alet Sisteminin Şekillendirme Yeteneklerine Farklı Apikal Boyutların Etkisinin Değerlendirilmesi <i>Evaluation of The Effect Of Apical Diameter On The Shaping Abilities of Four Different Rotary Instrument Systems In Curved Root Canals</i> Mukadder İnci BAŞER KOLCU, Erhan ÖZCAN	288-298
CDDO-Me'nin Meme Kanseri Hücrelerindeki Etkilerinin Tamoxifen ve Docetaxel ile Karşılaştırılması <i>Comparison of the Effects of CDDO-Me with Tamoxifen and Docetaxel on Breast Cancer Cells</i> Gülsüm ABUŞOĞLU, Cengiz KOÇAK, Fatma Emel KOÇAK, Bahadır ÖZTÜRK, Hüsamettin VATANSEV	299-310
İnsan Fetuslarında Ligamentum Cruciatum Posterior'un Anatomik İncelemesi <i>Anatomical Examination of The Ligamentum Cruciatum Posterior in Human Fetus</i> Şule GÜNGÖRER, Mustafa BÜYÜKMUMCU, Duygu AKIN SAYGIN, Anıl Didem AYDIN KABAKÇI, Emine CİHAN	311-322



Derlemeler / Reviews

Gebelik Döneminde Bitkisel Ürünler ve Tamamlayıcı/Alternatif Tıp (TAT) Kullanım <i>Use of Herbal Products and Complementary and Alternative Medicine (CAM) During Pregnancy</i> Aylar KARGAR, Gül KIZILTAN	323-333
Menopozal Dönemde Nonfarmakolojik Yöntemlerin Uyku Kalitesine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi <i>The Effect of Nonpharmacological Methods on Sleep Quality in Menopausal Period: A Systematic Review of Randomized Controlled Studies Abstract</i> Mevlûde ALPASLAN ARAR, Nülüfer ERBİL	334-347



Olgu Sunumları/ Case Reports

Büllöz Tip Liken Planus: Nadir Bir Olgu Sunumu <i>Bullous Type Lichen Planus: A Rare Case Report</i> İlknur ENİNANÇ, Büşra ŞAHİN, Fahrettin GÖZE	348-352
--	---------

Akıllı Telefonlarda Bulunan Postür Düzeltme Uygulamalarının Boyun Ağrısı ve Fonksiyonuna Etkileri

Effects Of Posture Correction Applications On Smartphones On Neck Pain and Function

Gülşah BARGI^{1*}, Kubilay GÜNGÖRER²

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye,
² Süleyman Demirel Üniversitesi, Atayalvaç Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Giriş: Akıllı telefonlar hayatı kolaylaştıran birçok özelliğe sahip olduklarından hayatımızın her alanına hızla yerleşmiştir. Uzun süreli kullanımları sonucunda da bireylerde akıllı telefon bağımlılığı ile ilişkili olabilen kas-iskelet problemlerine neden olmuşlardır. Günümüzde öğretmenlerde mesleki maruziyet, COVID-19 pandemi süreci veya akıllı telefon bağımlılığına bağlı olarak kas iskelet problemleri görülebilmektedir. Ancak akıllı telefonlarda bulunan postür düzeltme uygulamalarının öğretmenlerin boyun ağrısı ve boyun fonksiyonlarına olan etkileri henüz bilinmemektedir. Bu sebeple bu çalışmada akıllı telefonlarda bulunan postür düzeltme uygulamalarının öğretmenlerin boyun ağrısı ve boyun fonksiyonlarına etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Prospektif randomize kontrollü olarak planlanan bu çalışmada öğretmenler rasgele uygulama (n=16, 34,75±5,08 yıl, postür düzeltme uygulaması kullanımı) ve kontrol (n=15, 35,20±4,57 yıl, sadece izleme) gruplarına ayrıldılar. Dört haftalık takip öncesi ve sonrasında tüm öğretmenlerde ağrı algılaması (Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği), boyun ağrısına bağlı özür durumu (Boyun Özür Durumu İndeksi) ve akıllı telefon bağımlılığı (Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu) değerlendirildi.

Sonuç: Öğretmenlerin başlangıç özellikleri gruplar arasında istatistik olarak benzerdi (p>0,05). Gruplar arasında dört haftalık takip öncesine göre uygulama sonrası değişim fark değerleri ve ağrı varlığı, boyun ağrısına bağlı özür durumları ve akıllı telefon bağımlılığı oranlarındaki değişim istatistik olarak benzerdi (p>0,05).

Tartışma: COVID-19 pandemi sürecinde aktif olarak çalışan ve en az iki yıldır akıllı telefon kullanan öğretmenlerde boyun ağrısı (%56,3-%73,3), boyun ağrısına bağlı olarak hafif özür (%50-%53,3) ve akıllı telefon bağımlılığı (%12,5-%33,3) vardı. Dört hafta boyunca uygulamaları kullanan öğretmenlerde boyun ağrısı şiddeti, boyun ağrısına bağlı özür durumu ve akıllı telefon bağımlılığı değişmemektedir. Bu sebeple, öğretmenlerde boyun ağrısı ve fonksiyonlarını iyileştirmek için birebir gözetimli rehabilitasyon yaklaşımları düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akıllı telefon, boyun, boyun ağrısı, okul öğretmenleri

Alınış / Received: 16.05.2022 Kabul / Accepted: 24.07.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Introduction: Since smartphones have many features that make life easier, they have quickly settled in all areas of our lives. As a result of their long-term usages, they have caused musculoskeletal problems, which may be related to smartphone addiction in individuals. Today, musculoskeletal problems can be seen in teachers due to occupational exposure, COVID-19 pandemic process, or smartphone addiction. However, effects of posture correction applications (PCA) on smartphones on teachers' neck pain and functions are not yet known which was therefore aimed in current study.

Method: In this prospective randomized controlled study, teachers were randomly assigned to practice (n=16, 34.75±5.08 years, use of PCA) and control (n=15, 35.20±4.57 years, only follow-up) groups. Pain perception (Numeric Pain Rating Scale), neck pain-related disability (Neck Disability Index) and smartphone addiction (Smartphone Addiction Scale Short Form) were evaluated in all teachers before and after 4-week follow-up.

Result: Baseline characteristics of teachers were statistically similar between groups (p>0.05). Changing difference values after application compared to before 4-week follow-up and change in presence of pain, neck pain-related disability status, and smartphone addiction rates were statistically similar between groups (p>0.05).

Discussion: Neck pain (56.3%-73.3%), neck pain-related mild disability (50%-53.3%) and smartphone addiction (12.5%-33.3%) existed in teachers who have been actively working during COVID-19 pandemic and using smartphones for at least two years. Severity of neck pain, neck pain-related disability, and smartphone addiction do not change in teachers who use PCA during 4-week. Therefore, one-on-one supervised rehabilitation approaches should be considered to improve neck pain and functions in teachers.

Keywords: Neck, neck pain, smartphone, teacher



1. Giriş

Dünyada ve toplumumuzda akıllı telefonların kullanımı son yıllarda belirgin düzeyde artmıştır. Dünya çapında yaklaşık olarak 3,4 milyar akıllı telefon kullanıcısı olduğu bilinmektedir [1]. Ülkemizde yaşayan bireylerin ise yaklaşık olarak %92'si akıllı telefon kullanıcısıdır [2]. Akıllı telefonlar, eğlence, iletişim ve farklı hizmetlere erişim gibi değişik amaçlar için birçok mobil uygulamalara erişim sağlarlar. Bu durumda kullanıcıların bu cihazlarla etkileşimde bulunma süresi daha da artar. Son araştırmalara göre, özellikle boyun bölgesinde kas-iskelet sistemi semptomlarının oluşumunda akıllı telefonlarla uzun süre etkileşimde olmanın rolü olduğu bildirilmektedir [3]. Bir akıllı telefonun üzerine eğilerek harcanan saatler kişinin postürüne ciddi düzeyde zarar verebilir. Akıllı telefon kullanımı sırasında vücudun üst çeyreğinde alınan sabit duruş sebebiyle boyun, omuzlar, kollar ve ellerde kas-iskelet sistemi ağrıları oluşabilmektedir [4].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19'un pandemi ilan edilmesinin ardından tüm dünyada hükümetler toplumlara sosyal hareketlilik ve seyahat kısıtlaması getirdi. Bu süreçte eğitim kurumları ve birçok şirketler kapatıldı. İnsanların evlerinde kalmalarını sağlamak amacıyla evden çalışmaya birçok insan teşvik edildi. Öğrencilere çevrimiçi tabanlı öğrenme etkinlikleri sunuldu. İletişimin yanı sıra, akıllı telefonlar çevrimiçi eğitim öğretim faaliyetlerine katılmak, sosyal medya platformlarına erişmek, bilgi için arama yapmak, filmler, oyunlar aracılığıyla eğlence ve eğitim amaçlı da yoğun bir şekilde

kullanılmaktadır. Tüm bu gelişmeler, salgın sırasında sürekli istihdam ve eğitim faaliyetleri için akıllı telefonların kullanımını daha da yaygınlaştırarak akıllı telefonların popülerliğini arttırdı [5].

Akıllı telefon kullanıcıları arasında kas-iskelet sistemi (omuz, dirsek, önkol, el bileği, baş parmak ve diğer parmaklar, boyun ve sırt) ağrılarının görülme yaygınlığı %1 ile %67,8 arasında değişmektedir. Boyun ağrısı, akıllı telefon kullanıcıları arasında görülen en yaygın kas iskelet sistemi sorunudur ve prevalansı %17,3 ile %67,8 arasındadır [6,7]. Boyun ağrısı akıllı telefon kullanım süresi arttıkça da artmaktadır [8]. Kore Cumhuriyeti'nde akıllı telefon kullanıcılarının %18,8'inin vücut bölümlerinden en az birinde kas-iskelet sistemi problemi yaşadıkları gösterilmiştir [9]. Akıllı telefon kullanımından sonraki 300. saniyede alt servikal ve lomber vertebraların fleksiyon açıları ile üst ve alt servikal vertebralardaki tekrar pozisyonlanma hatası artmaktadır. Diğer bir deyişle, akıllı telefonların uzun süreli kullanımı servikal ve lomber vertebraların durumunda ve servikal vertebraların propriosepsiyonunda değişikliklere neden olmaktadır [10]. Yapılan başka bir çalışmada, baş nötral pozisyonda iken servikal omurgaya binen ağırlığın 10-12 lbs olduğu ve baş 60° fleksiyon yaptığına ise bu değer 60 lbs'ye yükseldiği bildirilmiştir [11]. Ayrıca servikal vertebraların uzun süre başın önde olduğu pozisyonda durması sonucunda boyundaki faset eklemlerde, bağlarda ve yumuşak dokularda irritasyon meydana gelmektedir. Bu irritasyon, omuz ve sırtın üst kısmına yayılan boyun ağrısına neden olabilir. Aynı zamanda uzun süreli başın öne duruşu kaslarda tetik noktalar, eklem hareket kısıtlılıkları, disk dejenerasyon problemleri, potansiyel servikal dejeneratif disk hastalığı, servikal osteoartrit veya servikal disk herniasyonu gibi patolojilere yol açabilir [12]. Ne yazık ki çoğu akıllı telefon kullanıcısı omurga sağlığına zarar verebilecek bu ciddi risklerin farkında değildir. Bu sağlık problemleri konusunda farkındalık yaratarak son derece geniş ve gitgide artan sayıda kullanıcıyı etkili bir şekilde eğitmek uygulanması oldukça zorlu bir yoldur. Bu nedenle bu konuda pratik bir çözüm bulmak zorunlu bir hale gelmiştir [13]. Akıllı telefonlarda bulunan ağrı uygulamalarının içeriği ve kendi kendini yönetme işlevselliği günümüzde araştırılan konular arasındadır. Yapılan bazı çalışmalarda postür düzeltme uygulamalarının üniversite öğrencilerinde öz-yönetim fonksiyonunu, ağrı eğitimini ve kendi kendini izleme becerisini sağladığı gösterilmiştir [14-16]. Diğer yünden eğitimcilerin büyük çoğunluğunda özellikle bel bölgesinde olmak üzere çeşitli vücut bölümlerinde ağrılar ve kas-iskelet sistemi problemleri vardır [17,18]. Ancak literatürde öğretmenlerde akıllı telefon uygulaması kullanımının postüre ve ağrı şikayetlerine yönelik etkilerini araştıran bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

Sonuçta, sağladığı hayat kolaylaştıran medya oynatıcılar, kompakt dijital kameralar, e-postalara erişim, navigasyon birimleri ve yüksek çözünürlüklü dokunmatik ekranlar gibi özellikler sebebiyle akıllı telefonlar hayatımızın her alanına hızla yerleşmiştir. Bu durum bireylerde akıllı telefon bağımlılığını ve de uzun süreli akıllı telefon kullanımına bağlı kas-iskelet sorunlarını beraberinde getirmiştir. Akıllı telefonlarda bulunan postür düzeltme uygulamaları, akıllı telefon kullanımı esnasında alınan bu kötü postürleri bireylere görsel veya işitsel uyarılar göndererek bireylerin postürlerini düzeltmesini sağlamaktadır. Bu şekilde bu uygulamaların akıllı telefon kullanımına bağlı olarak gelişebilen kronik ağırlı durumları engelleyebileceği düşünülmektedir. Ancak günümüzde akıllı telefonlarda bulunan postür düzeltme uygulamalarını kullanan öğretmenlerde boyun ağrısı ve boyun fonksiyonlarında ne gibi değişimler olabileceği henüz bilinmemektedir. Bu sebeple bu çalışma öğretmenlerde akıllı telefonlarda bulunan postür düzeltme uygulamalarının boyun ağrısı ve boyun fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmak için planlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Prospektif olarak planlanan bu çalışma randomize kontrollüdür. İzmir Demokrasi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.02.2021 tarihinde 2021/02-14 karar numarasıyla bu çalışmayı onaylamıştır. Çalışma kapsamında İzmir Valiliği İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden gerekli onaylar alınmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan, Millî Eğitim Bakanlığı'na bağlı okullarda aktif olarak çalışan, 18-50 yaş aralığında olan ve en az iki yıldır akıllı telefon kullanan öğretmenler dahil edildi. Akıllı telefon uygulaması kullanmaya engel olabilecek herhangi bir fiziksel veya zihinsel engeli bulunan, eklem deformitesi gibi önceden var olan akut veya kronik kas-iskelet sistemi bozuklukları olan, herhangi bir akut veya kronik enfeksiyonu ve/veya sağlık problemi olan, COVID-19 tanısı konulduğu için karantinada olan veya son üç ay içerisinde COVID-19 geçirmiş olan öğretmenler çalışmaya dahil edilmedi. Öğretmenler çalışma konusunda aydınlatıldı ve onamları alındı. İlgili okullarda eğitim ve öğretim faaliyetleri herhangi bir şekilde aksatılmadan değerlendirilmeler ve takipler gerçekleştirildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine ve iyi klinik uygulama kılavuzuna uygun olarak yapıldı.

Gönüllü öğretmenler uygulama ve kontrol gruplarına web sitesi tabanlı bir randomizasyon programı yoluyla rasgele ayrıldılar ve dört hafta boyunca takip edildiler. Uygulama grubundaki öğretmenlere değerlendirme yapıldıktan sonra internet üzerinden bir gün içerisinde yaklaşık bir saat süren akıllı telefona postür düzeltme uygulaması yükleme ve kullanımına yönelik açıklayıcı bir eğitim verildi. Kontrol grubu sadece izleme altında tutuldu. Dört haftalık uygulama takibi sonunda değerlendirmeler tekrarlandıktan sonra kontrol grubundan uygulama kullanmak isteyen öğretmenlere de aynı şekilde uygulamaya yönelik eğitim verildi.

Postür düzeltme uygulaması olarak öğretmenler akıllı telefonlarına “Text Neck-Forward Head Posture Correction” (IOS ve Android), “Neck & Spine Wellness-Neck Posture Corrector” (Android), “Text Neck Indicator-Lite” (Android) ve “Text Neck Relief ve NeckGuard (IOS)” uygulamalarından herhangi birini yüklediler. Bu uygulamaların genel özelliği; kullanıcı telefonunu başını öne eğerek kötü bir açıda belirli bir süre kullandığında kullanıcıya görsel ve/veya işitsel uyarı göndermek ve kullanıcının postürünü düzeltmesini hatırlatmaktır [14-16]. Ücretsiz kullanılabilen bu uygulamalar akıllı telefon işletim sistemine bağlı olarak akıllı telefonlara yüklenebildiğinden tek bir uygulama kullanılması yerine birkaç uygulama içerisinden akıllı telefon kullanıcılarına en uygun gelenin seçilmesine olanak tanınmıştır.

Öğretmenlerin cinsiyeti, yaşı, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, akıllı telefon kullanma süresi, kullanılan akıllı telefonun işletim sistemi (ANDROİD, İOS), gün içerisinde ortalama akıllı telefon kullanım süresi ile boyun duruşu ve genel duruşlarından rahatsız olup olmadıkları sorgulandı. Araştırma kapsamında dört hafta süren takip öncesi ve sonrasında tüm öğretmenlerde ağrı algılaması, boyun ağrısına bağlı özür durum ve akıllı telefon bağımlılığı değerlendirildi. Öğretmenlerde ağrının varlığı ve şiddeti Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği kullanılarak ölçüldü [19,20]. Geçerli ve güvenilir olan bu ölçekte ağrı sıfır (ağrı yok) ile 10 (mümkün olan en şiddetli ağrı) arasında puanlanmaktadır [19,20]. Boyun Özür Durumu İndeksinin geçerli ve güvenilir olduğu bilinen Türkçe uyarlaması ile öğretmenlerin boyun özür durumu değerlendirildi [21,22]. Bu indeks; ağrı şiddeti, kişisel bakım, ağırlık kaldırma, okuma, baş ağrısı, konsantrasyon, iş, araba kullanma, uyku ve dinlenme durumlarında boyun özür durumunu ölçen 10 sorudan oluşmaktadır. Her soru sıfır (engelli yok) ile beş (tam özür) arasında puanlanmaktadır. İndeksten en fazla 50 puan alınmaktadır. Bireyin bu indeksten aldığı puan arttıkça boyun ağrısına bağlı özür düzeyi de artmaktadır [21]. İndeksten alınan toplam puan sıfır ise bireyde hiç kısıtlama olmadığı, alınan puan 50 ise bireyde boyun ağrısına bağlı tam özür olduğu anlamına gelir; 0-4 arası puan özür yok, 5-14 arası puan hafif özür, 15-24 arası puan orta düzey özür, 25-34 arası puan ciddi özür ve 35 ve üstü puan tamamen özür olarak değerlendirilir [22]. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği ergenlerde akıllı telefon bağımlılığı riskini ölçmek amacıyla oluşturulmuştur [23]. Daha sonra uygulama kolaylığı açısından bu form 10 soruya düşürülerek Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu oluşturulmuştur [23]. Çalışmamızda öğretmenlerin akıllı telefon bağımlılığını ölçmek için Türkçe uyarlaması geçerli ve güvenilir olan Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu kullanılmıştır [24]. Tek faktörlü olan bu ölçeğin toplam madde sayısı 10'dur. Ölçek altılı Likert tipi derecelendirme ile değerlendirilir ve her madde birden (kesinlikle katılmıyorum) altıya (kesinlikle katılıyorum) doğru puanlanmıştır. Bu ölçekten alınabilecek en düşük puan 10, en yüksek puan 60'tır. Ölçek için kesme değeri erkeklerde 31, kadınlarda ise 33 puan olarak bulunmuştur. Ölçekten alınan yüksek puanlar akıllı telefon bağımlılığı riskinin arttığını göstermektedir [24].

İstatistik Analizler

GPower (G*Power 3.0.10 system, Franz Faul, Universität Kiel, Germany) [25] programı kullanılarak çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Bu çalışmanın 0,05 α değeri, 0,63 etki büyüklüğü ve %80 güce ulaşarak iki grup arasındaki ağrı puanı farkını saptayabilmesi için her iki gruba en az 41 birey alınması gerektiği belirlenmiştir [16]. İstatistik analizler Windows tabanlı “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)” sürüm 15.0 aracılığıyla yapıldı. Tanımlayıcı analizler değişkenin tipine göre frekans (n), yüzde (%), ortalama (x), standart sapma (ss), ortalama fark ve %95 güven aralığı (%95GA) şeklinde sunuldu. Grupların başlangıç değerleri, grupların başlangıç değerlerine göre dört haftalık takip sonrası fark değerleri ve gruplar arası başlangıç değerlerine göre dört haftalık takip sonrası fark değerleri karşılaştırılırken normal dağılıma uyan değişkenlerinin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında McNemar ile Ki-kare testleri kullanıldı. İstatistik analizlerde Tip-I hataya bağlı yanılma olasılığı $p < 0,05$ olarak belirlendi.

3. Bulgular

Çalışma kapsamında ulaşılan 91 öğretmenden içleme ölçütlerine uyan 31 öğretmen dört hafta boyunca takip edildi. Bu öğretmenlerin 16'sı uygulama grubunda diğer 15'i ise kontrol grubunda çalışmayı tamamladı. Gruplardaki öğretmenlerin başlangıç demografik özellikleri istatistik olarak benzerdi (Tablo 1, $p>0,05$).

Tablo 1: Öğretmenlerin demografik özellikleri

	Uygulama grubu (n=16)	Kontrol grubu (n=15)	p değeri
	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	
Yaş (yıl)	34,75±5,08	35,20±4,57	0,798
Vücut ağırlığı (kg)	77,25±13,94	78,67±14,39	0,783
Boy uzunluğu (m)	1,75±0,09	1,74±0,09	0,768
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	24,98±2,98	25,79±3,72	0,503
Cinsiyet			
Kadın	4; %25	2; %13,3	0,654
Erkek	12; %75	13; %86,7	
Kronik sağlık problemi varlığı			
Nörolojik hastalık	0	1; %6,7	0,265
Ortopedik hastalık	1; %6,3	3; %20	
Hormon bozukluğu	0	1; %6,7	
Akıllı telefon kullanma süresi			
2 yıl	1; %6,3	0	1,000
≥5 yıl	15; %93,7	15; %100	
Akıllı telefon işletim sistemi			
Android	13; %81,3	14; %93,3	0,600
İOS	3; %18,8	1; %6,7	
Gün içinde akıllı telefon kullanma süresi			
≤1 saat	1; %6,3	2; %13,3	0,410
2 saat	8; %50	8; %53,3	
3 saat	4; %25	2; %13,3	
4 saat	3; %18,8	1; %6,7	
≥5 saat	0	2; %13,3	

kg: kilogram, m: metre, x: ortalama, ss: standart sapma, n: frekans, %: yüzde; Ki-kare testi, # $p<0,05$, Bağımsız Örneklem t testi, * $p<0,05$.

Gruplar arasında öğretmenlerin takibe başlamadan önce yapılan değerlendirmelerinden elde edilen puanlar istatistik olarak benzerdi (Tablo 2, $p>0,05$).

Tablo 2: Dört haftalık takip öncesinde öğretmenlerde boyun ağrısı algılaması, boyun ağrısına bağlı özürülük durumu ve akıllı telefon bağımlılığı puanlarının karşılaştırılması

	Uygulama grubu	Kontrol grubu	p değeri
	$\bar{x}\pm ss$	$\bar{x}\pm ss$	
Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği (0-10 puan)	1,56±1,99	2,4±2,29	0,286
Boyun Özürülük İndeksi (0-50 puan)	4,44±3,76	5,6±4,69	0,451
Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu (10-60 puan)	20,5±7,56	25,2±9,22	0,131

x: ortalama, ss: standart sapma; Bağımsız Örneklem t testi, * $p<0,05$.

Gruplar arasında dört haftalık takip öncesine göre uygulama sonrası değişim fark değerleri istatistik olarak benzerdi (Tablo 3, $p>0,05$).

Tablo 3: Dört haftalık takip öncesi ve sonrası öğretmenlerde boyun ağrısı algılaması, boyun ağrısına bağlı özürlilik durumu ve akıllı telefon bağımlılığı puanları fark değerlerinin karşılaştırılması

	Uygulama grubu	Kontrol grubu		
	x±ss	x±ss	Ortalama fark (%95GA)	p değeri
Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği (0-10 puan)	-0,88±0,96	-1,27±1,39	0,39 [(-0,48) - (1,26)]	0,365
Boyun Özürlilik İndeksi (0-50 puan)	-0,94±3,75	-2,87±4,57	1,93 [(-1,13) - (4,99)]	0,207
Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu (10-60 puan)	-0,44±8,09	1±10,37	-1,44 [(-8,25) - (5,37)]	0,669

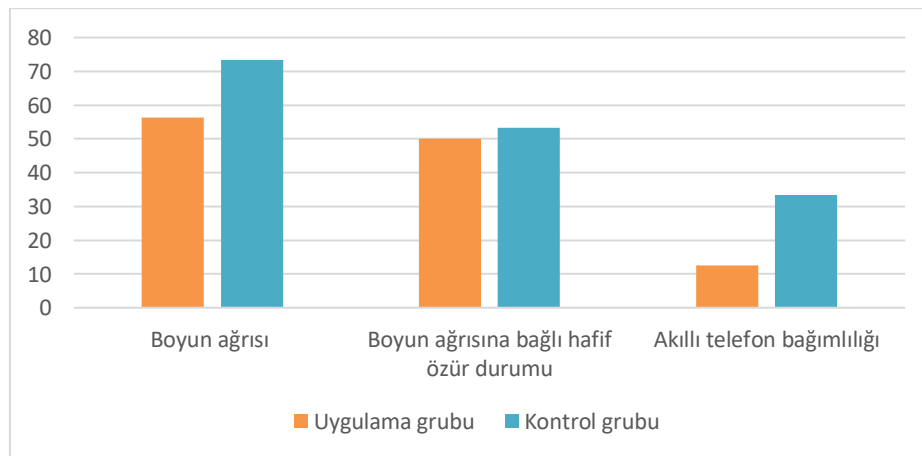
x: ortalama, ss: standart sapma, GA: güven aralığı; Bağımsız Örneklem t testi, *p<0,05.

Gruplar arasında dört haftalık takip sonrasında ağrı varlığı, boyun ağrısına bağlı özür durumları ve akıllı telefon bağımlılığı oranlarındaki değişim istatistik olarak benzerdi (Şekil 1-2, Tablo 4, p>0,05). Ancak kontrol grubunda dört haftalık takip sonrasında boyun ağrısına bağlı özür görülme oranları istatistik anlamlı olarak azaldı (Şekil 1-2, Tablo 4, p<0,05).

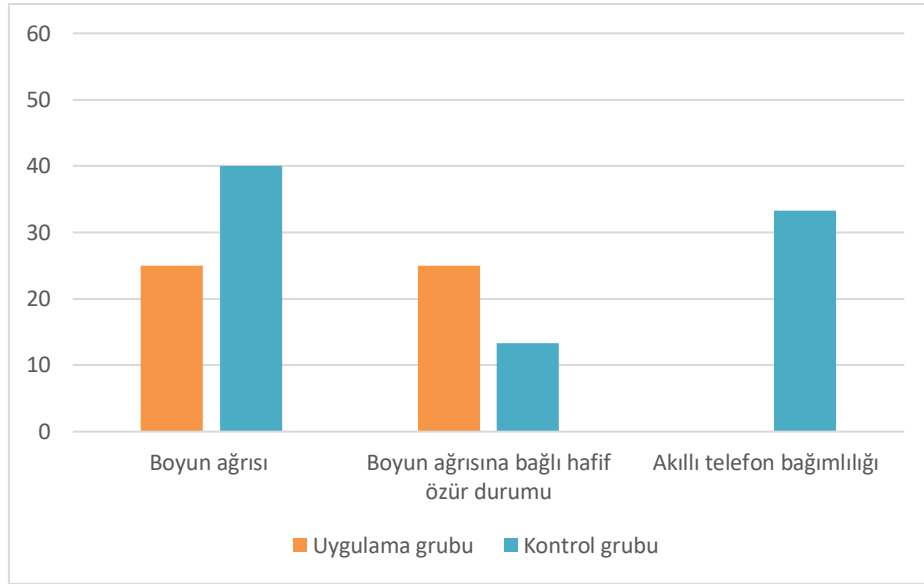
Tablo 4: Dört haftalık takip öncesi ve sonrasında öğretmenlerde boyun ağrısı varlığı, boyun ağrısına bağlı özürlilik durumu ve akıllı telefon bağımlılığı oranlarının ve bu oranlardaki değişimlerin karşılaştırılması

	Uygulama grubu (n=16)			Kontrol grubu (n=15)			4 haftalık takip etkisi
	Takip öncesi n; %	Takip sonrası n; %	p değeri	Takip öncesi n; %	Takip sonrası n; %	p değeri	p değeri
Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği							
Ağrı var	9; %56,3	4; %25	0,063	11; %73,3	6; %40	0,125	0,464
Ağrı yok	7; %43,7	12; %75		4; %26,7	9; %60		
Boyun Özürlilik İndeksi							
Özür yok	8; %50	12; %75	0,289	7; %46,7	13; %86,7	0,031*	0,363
Hafif özür var	8; %50	4; %25		8; %53,3	2; %13,3		
Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kısa Formu							
Bağımlılık riski var	2; %12,5	0	-	5; %33,3	4; %26,7	1,000	1,000
Bağımlılık riski yok	14; %87,5	16; %100		10; %66,7	11; %73,3		

n: frekans, %: yüzde; McNemar testi, *p<0,05, Ki-kare testi, #p<0,05.



Şekil 1: Öğretmenlerde dört haftalık takip öncesi boyun ağrısı, boyun ağrısına bağlı hafif özür durumu ve akıllı telefon bağımlılığı oranları



Şekil 2: Öğretmenlerde dört haftalık takip sonrası boyun ağrısı, boyun ağrısına bağlı hafif özür durumu ve akıllı telefon bağımlılığı oranları

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 pandemi sürecinde Millî Eğitim Bakanlığı'na bağlı okullarda aktif olarak çalışmakta olan ve en az iki yıldır akıllı telefon kullanan öğretmenlerin akıllı telefonlarına yüklenen postür düzeltme uygulamalarının dört haftalık düzenli kullanımının boyun ağrısı, boyun ağrısına bağlı özür durumu ve akıllı telefon bağımlılığı üzerine etkilerini araştırdık. Başlangıçta her iki gruptaki öğretmenlerin büyük çoğunluğunda boyun ağrısı ve boyun ağrısına bağlı olarak hafif özür durumu mevcuttu, gruplardaki öğretmenlerin bazılarında ise akıllı telefon bağımlılığı söz konusuydu. Kontrol grubuna kıyasla dört hafta boyunca uygulamaları kullanan öğretmenlerde boyun ağrısı şiddeti, boyun ağrısına bağlı özür durumu ve akıllı telefon bağımlılığı puanlarında kayda değer bir değişim saptanmazken, uygulama grubuna kıyasla izleme takip edilen kontrol grubunda dört haftanın sonunda boyun ağrısına bağlı özür görülme oranlarının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.

Öğretmenlerde bel, boyun, sırt, omuz, kol, önkol, el bileği, dirsek ağrısı, ses problemleri gibi kas iskelet problemleri, fiziksel inaktivite, bel ağrısına bağlı minimal düzeyden ciddi dereceye kadar görülebilen özür durumu, uyku bozuklukları, çalışma postüründe duruş bozuklukları ve artmış stres düzeyi gibi psikolojik problemler bildirilmektedir [17,18,26,27]. COVID-19 pandemi sürecinde çevrimiçi uzaktan eğitim sebebiyle ekran karşısında uzun süreler çalışma zorunluluğu ve karantina tedbirleri gibi pandemi kısıtlamaları sebebiyle fiziksel aktivitelerde doğal bir azalma olmasına bağlı olarak eğitimcilerde sırt ağrısı ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu eğitimcilerin %61,2'sinde bel ağrısı görülmüştür. Sırt ağrısında artış ile de günlük oturma süresinde artış ve egzersiz süresinde azalma arasında doğrusal ilişki bulunmuştur [28]. Tüm bu sonuçlar bizim çalışmamızın başlangıç değerlendirme sonuçlarıyla uyumludur. Pandemi sürecinde değerlendirdiğimiz öğretmenlerin boyun ağrısı, boyun ağrısına bağlı olarak hafif özür durumu ve akıllı telefon bağımlılığı söz konusuydu. Bu sebeple öğretmenlerde mesleki deformasyona bağlı olarak ve/veya pandemi şartlarıyla yeni ortaya çıkan kas iskelet problemlerine karşı hem koruyucu önlemler alınması hem de çeşitli yöntemlerle kas iskelet bozukluklarının giderilmesi gerekmektedir. Kas iskelet problemlerine karşı bu bireylerde tek başına egzersiz eğitimi uygulanması etkili olabileceği gibi hasta eğitimi, ergonomik düzenlemeler, ayakkabı ve tabanlık önerisi gibi diğer yöntemler de etkili olabilmektedir [29]. Konvansiyonel yöntemler arasında öğretmenlere fiziksel aktivite ve egzersiz danışmanlığı ile bel-boyun okulları da tavsiye edilmektedir [26].

Günümüzde çeşitli hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi için teknoloji tabanlı ürünlerden olan akıllı telefonlarda bulunan sağlık ile ilgili çeşitli uygulamaların kullanımı tavsiye edilmektedir [30]. Bu uygulamaların etkinliği günümüzde halen net olmamasına rağmen uygulamaların halk arasında yaygınlaştırılarak kronik hastalığı olan bireylerde kullanılması uzmanlarca önerilmektedir [30]. Bizim çalışmamızda da boyun ağrısı ve boyun ağrısına bağlı özür durumu olan öğretmenlerde kas iskelet

ağrısı ve fonksiyonlarını düzeltmek için postür düzeltme uygulamasının etkinliği değerlendirilmiş ancak öğretmenlerde uygulama kullanımının kontrol grubuna kıyasla boyun ağrısı, boyun fonksiyonu ve akıllı telefon bağımlılığı üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir. Her iki grubumuzdaki öğretmenler takip süresince herhangi bir medikal tedavi veya yardım almamıştır. Buna rağmen her iki gruptaki öğretmenlerde ağrı varlığı, ağrı şiddeti ve boyun ağrısına bağlı özür durumu dört haftalık takip sonrasında istatistik olarak anlamlı olmasa da azalmıştır. Hatta kontrol grubunda boyun ağrısına bağlı özür durumunda azalma anlamlı bulunmuştur. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında, kontrol grubumuzdaki öğretmenlerin uygulama grubumuzdaki öğretmenlerle etkileşime geçerek araştırmacılarından habersiz telefonlarına kontrol takip süresinde uygulama yükleyerek kullanmış olmaları ihtimalinin çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda araştırdığımız konuyla uyumlu olan başka bir araştırmada sosyal medya üzerinden verilen eğitimin öğretmenlerde iş ile ilişkili olan boyun ağrısına neden olan yüksek riskli davranışları değiştirip değiştiremeyeceği araştırılmaktadır. Ancak henüz bu çalışmanın sonuçları sunulmamıştır [31]. Çalışmamızın sonuçlarına zıt olarak öğrenciler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda postür düzeltme uygulamalarının üniversite öğrencilerinde öz-yönetim fonksiyonunu, ağrı eğitimini ve kendi kendini izleme becerisini sağladığı bildirilmektedir [14-16]. Ancak öğretmenlerde mesleki deformasyon göz önünde bulundurulduğunda öğrencilerde öğretmenlere kıyasla henüz boyun ağrısı ve boyun fonksiyonlarında problemler belirginleşmemiş olabilir. Dolayısıyla bu tarz uygulamalar koruyucu olarak boyun ağrısı olmayan bireylerde etkili olabilirken, boyun ağrısı ve boyun ağrısına bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmasında olan bireylerde boyun ağrısını azaltma bakımından yetersiz kalıyor olabilir. Nitekim telefonlarda bulunan bu uygulamalar içerik olarak ağrı eğitimi ve azaltılmasını hedeflese de sağlık çalışanları tarafından klinik çalışmalarda yeterince araştırılmadığından kanıta dayalı bilgi eksikliği halen mevcuttur [32]. Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları değerlidir.

Sonuç olarak, öğretmenlerde COVID-19 pandemi sürecinde aktif olarak çalışma durumu, gelişen teknolojiyle beraber akıllı telefon kullanımının artması ve mesleki deformasyona bağlı olarak ortaya çıkabilen boyun ağrısı, boyun ağrısına bağlı boyun fonksiyonunda bozulma ve akıllı telefon bağımlılığı problemleri bizim çalışmamızdaki öğretmenlerde mevcuttu. Ancak akıllı telefonlara yüklenen ve bir ay boyunca kullanılan bu uygulamalar öğretmenlerin boyun ağrısı, boyun fonksiyonu ve akıllı telefon bağımlılığı üzerinde olumlu yönde etkili olamamıştır. Uzamış COVID-19 pandemi süreci ve bu pandeminin ne zaman sonlanacağına da belirsizliği dikkate alınacak olursa öğretmenlerde giderek artan kas-iskelet problemlerini önlemeye ve tedavi etmeye yönelik olarak etkinliği gösterilmiş olan birebir çevrimiçi veya yüz yüze gözetimli seanslar şeklinde uygulanan rehabilitasyon yaklaşımlarını önermekteyiz [33]. Bu şekilde boyun ağrısı azaltılarak boyun fonksiyonları geliştirilebilir.

Çalışmamızın en önemli pratik sonuçları ve üstünlükleri arasında COVID-19 pandemi sürecinde aktif olarak çalışan öğretmenlerde boyun ağrısı (%56,3-%73,3), boyun ağrısına bağlı olarak hafif özür (%50-%53,3) ve akıllı telefon bağımlılığı (%12,5-%33,3) olduğunun gösterilmiş olması yer almaktadır. Ayrıca dört hafta gibi uzun bir süre boyunca mobil uygulama kullanımı yoluyla gözetimsiz olarak postür düzeltmenin etkili olmadığını gösteren çalışmamız gözetimli kullanılan uygulamaların etkinliğinin araştırılması gerekliliğini de ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, öğretmenlerin akıllı telefonlarına herhangi bir uygulama yüklenmesi konusundaki negatif yaklaşımları ve postür düzeltme uygulamasının içeriğiyle ilgili önyargılı bakış açılarına sahip olmalarıydı. Bu sebeple birçok öğretmen çalışmaya dahil edilememiştir. Bir diğer çalışmamızdaki önemli kısıtlılık ise, tatil dönemlerinde öğretmenlere erişim sağlanamamasıydı. Bu durumu COVID-19 pandemisine bağlı olarak öğretmenlerin hiç olmadığı kadar telefonlarıyla meşgul olarak ekranlara fazlasıyla maruz kalmalarına ve de ders dönemi bittiğinde ekranlardan uzak kalmak istemelerine bağladık. Bu sebeplerle, hedeflenen örneklem sayısına ulaşamadık. Teknoloji tüm hızıyla ilerlerken neredeyse hayatımızı telefonlar üzerinden bir parmak hareketiyle yönettiğimiz ve de mobil sağlık uygulamalarının sayısının da giderek arttığını düşünürsek, ileri çalışmalarda daha büyük örneklem sayılarıyla araştırmalar yapılarak mobil uygulamaların etkinliğinin randomize kontrollü çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

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.

İzmir Demokrasi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.02.2021 tarihinde 2021/02-14 karar numarasıyla bu çalışmayı onaylamıştır.

Kaynakça

- [1] Namwongsa, S., Puntumetakul, R., Neubert, M. S., Boucaut, R. 2018. Factors associated with neck disorders among university student smartphone users. *Work*, 61(3), 367-378.
- [2] Kaya, F., Bostancı Daştan, N., Durar, E. 2021. Smart phone usage, sleep quality and depression in university students. *Int J Soc Psychiatry*, 67(5), 407-414.
- [3] Derakhshanrad, N., Yekaninejad, M. S., Mehrdad, R., Saberi, H. 2021. Neck pain associated with smartphone overuse: cross-sectional report of a cohort study among office workers. *Eur Spine J*, 30(2), 461-467.
- [4] Lee, H. J. 2016. Neck Pain and Functioning in Daily Activities Associated with Smartphone Usage. *J Kor Phys Ther*, 28(3), 183-188.
- [5] Mathew, B., Walarine, M. T. 2020. Neck pain among smartphone users: an imminent public health issue during the pandemic time. *Journal of Ideas in Health*, 3(Special 1), 201-204.
- [6] Xie, Y., Szeto, G., Dai, J. 2017. Prevalence and risk factors associated with musculoskeletal complaints among users of mobile handheld devices: A systematic review. *Appl Ergon*, 59(Pt A), 132-142.
- [7] Alsalameh, A. M., Harisi, M. J., Alduayji, M. A., Almutham, A. A., Mahmood, F. M. 2019. Evaluating the relationship between smartphone addiction/overuse and musculoskeletal pain among medical students at Qassim University. *J Fam Med Prim Care*, 8(9), 2953-2959.
- [8] Toh, S. H., Coenen, P., Howie, E. K., Smith, A. J., Mukherjee, S., Mackey, D. A., Straker, L. M. 2019. A prospective longitudinal study of mobile touch screen device use and musculoskeletal symptoms and visual health in adolescents. *Appl Ergon*, 85, 103028.
- [9] Eom, S. H., Choi, S. Y., Park, D. H. 2018. An empirical study on relationship between symptoms of musculoskeletal disorders and amount of smartphone usage. *J Korea Saf Manag Sci*, 15(2), 113-120.
- [10] Kim, Y. G., Kang, M. H., Kim, J. W., Jang, J. H., Oh, J. S. 2013. Influence of the duration of smartphone usage on flexion angles of the cervical and lumbar spine and on reposition error in the cervical spine. *Phys Ther Korea*, 20(1), 10-17.
- [11] Hansraj, K. K. 2014. Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. *Surg Technol Int*, 25, 277-279.
- [12] Neupane, S., Ali, U., Mathew, A. 2017. Text neck syndrome-systematic review. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research*, 3.
- [13] Gupta, H. 2018. Smartphone Based Cervical Spine Stress Prevention. *Journal of Software Engineering and Applications*, 11, 110-120.
- [14] Lalloo, C., Jibb, L. A., Rivera, J., Agarwal, A., Stinson, J. N. 2015. "There's a Pain App for That": Review of Patient-targeted Smartphone Applications for Pain Management. *Clin J Pain*, 31(6), 557-563.
- [15] Günel, A., Pekçetin, S. 2019. Üniversite Öğrencilerinde Akıllı Telefon Bağımlılığı ile Servikal Bölge-Üst Ekstremité Ağrısı Arasındaki İlişki. *STED*, 28(2), 114-119.
- [16] Can, M. 2019. Üniversite öğrencilerinde akıllı telefon kullanımına yönelik geliştirilen postüral düzgünlük mobil uygulamasının kas-iskelet sistemi problemleri ve egzersiz alışkanlığı üzerine etkisi. Yüksek Lisans tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- [17] Tai, K. L., Ng, Y. G., Lim, P. Y. 2019. Systematic review on the prevalence of illness and stress and their associated risk factors among educators in Malaysia. *PLoS One*, 14(5), e0217430.
- [18] Wong, K. C., Lee, R. Y. W., Yeung, S. S. 2009. The association between back pain and trunk posture of workers in a special school for the severe handicaps. *BMC Musculoskelet Disord*, 10, 43.

- [19] McCaffery, M., Beebe, A., Latham, J. 1994. Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. St. Louis; MO: Mosby. United Kingdom, 288s.
- [20] Cleland, J. A., Childs, J. D., Whitman, J. M. 2008. Psychometric properties of the Neck Disability Index and Numeric Pain Rating Scale in patients with mechanical neck pain. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(1), 69-74.
- [21] Vernon, H., Mior, S. 1991. The neck disability index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther*, 14(7), 409-415.
- [22] Aslan Telci, E., Karaduman, A., Yakut, Y., Aras, B., Simsek, I. E., Yagli, N. 2009. The cultural adaptation, reliability, and validity of neck disability index in patients with neck pain: a Turkish version study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34(16), 1732-1735.
- [23] Kwon, M., Kim, D. J., Cho, H., Yang, S. 2013. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents. *PLoS ONE*, 8(12), e83558.
- [24] Noyan, C. O., Enez Darçın, A., Nurmedov, S., Yılmaz, O., Dilbaz, N. 2015. Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeğinin Kısa Formunun Üniversite Öğrencilerinde Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16(1), 73-81.
- [25] Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., Buchner, A. 2007. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2), 175-191.
- [26] Barğı, G., Katayırçı, N. 2021. Özel Eğitim Alanında Çalışan Öğretmenlerde Fiziksel Aktivite ve Bel Ağrısı: Kesitsel Bir Çalışma. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*, 6(4), 861-868.
- [27] Akyürek, G., Üstün, B. 2021. Akademik Personelin Ofislerindeki Ergonomik Düzenlemeye Göre Ağrı, Stres ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(3), 386-394.
- [28] Muniandy, R. K., Mudin, K., Yeap, B. T., Voo, S. K. P. 2022. Increased incidence and aetiological factors of back pain among Universiti Malaysia Sabah staff and undergraduates during the COVID-19 lockdown period. *Med J Malaysia*, 77(2), 185-188.
- [29] Steffens, D., Maher, C. G., Pereira, L. S. M., Stevens, M. L., Oliveira, V. C., Chapple, M., Teixeira-Salmela, L. F., Hancock, M. J. 2016. Prevention of low back pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 176(2), 199-208.
- [30] Stühmann, L. M., Paprott, R., Heidemann, C., Baumert, J., Hansen, S., Zahn, D., Scheidt-Nave, C., Gellert, P. 2020. Health app use and its correlates among individuals with and without Type 2 diabetes: Nationwide population-based survey. *JMIR Diabetes*, 5(2), e14396.
- [31] Moradi, Z., Tavafian, S. S., Kazemi, S. S. 2022. Educational intervention for the prevention of occupational neck pain: protocol of randomized trial. *Trials*, 23(1), 275.
- [32] Wallace, L. S., Dhingra, L. K. 2014. A systematic review of smartphone applications for chronic pain available for download in the United States. *J Opioid Manag*, 10(1), 63-68.
- [33] Iqbal, Z. A., Alghadir, A. H., Anwer, S. 2021. Efficacy of Deep Cervical Flexor Muscle Training on Neck Pain, Functional Disability, and Muscle Endurance in School Teachers: A Clinical Trial. *Biomed Res Int*, 2021, 7190808.

Pinus nigra L. ve Pinus brutia L. (Çam) Alkollü Kabuk Ekstraktlarının Pseudomonas aeruginosa ve Chromobacterium violaceum'a Karşı Anti-QS Aktivitesi Yoluyla Virülans Faktörlerinin Üretim Potansiyeli Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect of Pinus nigra L. and Pinus brutia L. (Pine) Alcoholic Bark Extracts on Production Potential of Virulence Factors About Anti-QS Activity Against Pseudomonas aeruginosa and Chromobacterium violaceum

Bashar IBRAHIM ^{1*} 

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Bitkilerin belirgin çevreyi algılama (QS) inhibisyon aktivitesi, bakteriyel patojeniteyi azaltmak için yeni bir müdahale stratejisi olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, metanol ile hazırlanan iki farklı çam türü (Pinus nigra L. ve Pinus brutia L.) kabuk ekstraktlarının, Pseudomonas aeruginosa PAO1 ve Chromobacterium violaceum bakterilerin Quorum Sensing (QS)'ye bağlı virülans faktörlerinin üretim potansiyeli üzerindeki aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ekstraktları, elde etmek için ultrasonik destekli ekstraksiyonlar yapılmıştır. Sonuçlar, ekstraktların her iki bakteri suşu üzerinde farklı oranlarla istatistiksel yönden anlamlı olmakla birlikte P. nigra kabuk ekstraktın daha etkili olduğunu göstermiştir. Pinus brutia L ekstraktının, kayma hareketi üzerinde inhibisyon oranı (%77) gösterirken Pinus nigra L ekstraktının inhibisyon oranı (%80) daha yüksek bulunmuştur.. Ayrıca, Pinus nigra ekstraktının P. aeruginosa PAO1'e karşı elastaz dışında piyosiyenin üretimi ve biyofilm oluşumu üzerindeki inhibisyon etkisi, sırasıyla %62 ve %54 olarak Pinus brutia ekstraktına göre (%41,%51) daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler P. nigra ve P. brutia ekstraktlarının piyosiyenin, elastaz, viyolasein üretimi, biyofilm oluşumu ve kayma hareketliği dahil olmak üzere fenotipe güçlü bir şekilde müdahale ettiğini ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar, çam kabuğu ekstraktlarının anti-QS ajanlar olarak potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Pinus nigra L, Pinus brutia L., Pseudomonas aeruginosa PAO1 ,Chromobacterium violaceum, Çevreyi algılama, virülans

Alınış / Received: 10.06.2022 Kabul / Accepted: 21.08.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

The apparent Quorum Sensing (QS) inhibition activity of plants could be used as a new intervention strategy to reduce bacterial pathogenicity. This study, it was aimed to investigate the activities of the bark extracts of two different pine species (*Pinus nigra* L. and *Pinus brutia* L) prepared with methanol on the production potential of Quorum Sensing (QS)-dependent virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and *Chromobacterium violaceum* bacteria. Ultrasonic-assisted extractions were performed to obtain the extracts. The results showed that the extracts were statistically significant at different rates on both bacterial strains, but the *P. nigra* bark extract was more effective. *Pinus brutia* bark extract showed an inhibition rate (77%) on swarming motility. The bark extract of *Pinus nigra* had a higher inhibition rate (80%). In addition, the inhibition effect of *Pinus nigra* bark extract against *P. aeruginosa* PAO1 on pyocyanin production and biofilm formation other than elastase, inhibition rates of 62% and 54%, respectively, were higher than *Pinus brutia* bark extract (41%, 51%). Our study revealed that *Pinus nigra* L. and *Pinus brutia* L. bark extracts strongly interfere with the phenotype, including pyocyanin, elastase, Violasein production, biofilm formation, and swarm motility. These results may indicate the potential use of pine bark extracts as anti-QS agents.

Keywords: *Pinus nigra* L., *Pinus brutia* L., *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Chromobacterium violaceum*, Quorum Sensing, Virulence,



1. Giriş

Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı sonucu ortaya çıkan çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonları tüm dünyada hekimlerin korkulu rüyasıdır. Mevcut konvansiyonel antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve bu tür bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklerin yetersiz kalması, etkili tedavi seçenekleri geliştirmek için yeni stratejilere acil ihtiyaç olduğunu göstermektedir [1,2]. Biyofilmlerin neden olduğu enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran durumlardır. Nitekim son yıllarda yeni antibiyotik keşifleri yavaşlarken, çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve antibiyotikler etkinliğini büyük ölçüde kaybetmeye başlamıştır [3]. Bu nedenle bakterilere karşı yeni stratejiler kullanmak gerekli hale gelmiştir. Yeni antibiyotik geliştirme araştırmaların yanı sıra bakterileri öldürmek yerine virüent sistemlerin inhibisyonu üzerine yapılan çalışmalar da hız kazanmıştır.

Günümüzde bakteri duvarı dışında yeni terapötik hedefler bulunmuştur. Hücreler arası “çevreyi algılama” ya da “Quorum Sensing” olarak da adlandırılan bu mekanizma bakterilerde biyofilm oluşumu ve virülans faktörlerinin (elastaz ve piyosiyenin) üretimi gibi önemli rol oynayabilen spesifik genleri düzenleyerek, bakteri popülasyonlarının davranışlarını koordine etmelerini sağlayan düzenleyici bir iletişim mekanizmasıdır. Bu nedenle, bu mekanizmanın inhibisyonu, antibiyotik direncinin üstesinden gelmek için ilaç keşif programlarında alternatif bir tedavi stratejisi olarak araştırılmaktadır [4]. Bitkiler uzun süredir tıpta tedavi amacıyla kullanılmaktadır [5] ve insanların yaklaşık %80'inin hastalıkları tedavi etmek için tıbbi bitkilere güvendiği tahmin edilmektedir [6].

Türkiye'de diğer birçok ülkede olduğu gibi tıbbi açıdan önemli bitkiler geleneksel olarak tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır [7]. Bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı bugüne kadar birçok geleneksel tıp sisteminin temelini oluşturmuştur ve günümüzde de tedavi açısından insanlığa yeni umutlar sunmaya devam etmektedirler [8].

Yakın zamanda tıbbi bitkilerin çeşitli kısımları üzerinde yapılan çalışmalar, tıbbi bitkilerin antioksidan, antidiyabetik, kardiyoprotektif, nöroprotektif, hepatoprotektif, antikanser, antiinflamatuvar, antiviral ve

antimikrobiyal aktiviteler gibi geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesine sahip olduğunu göstermiştir [9,10]. Bakterilerin hücre dışı virulans faktörlerinin salınımı QS mekanizma ile kontrol edilip düzenlenmektedir [11,12]. Yapılan çalışmalar, tıbbi bitkilerin potansiyel QS inhibitörlerinin bakteriyel patojeniteyi azaltabileceğini ve hücreleri öldürmek yerine bakteriyel QS sistemlerini hedefleyip, direnç geliştirmek için seçici basıncı azaltıp veya yavaşlatabileceğini göstermiştir [11,13]. Bu bağlamda bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı birçok hastalığın tedavisinde özellikle mikroorganizmalarla mücadelede bir çözüm olmuş ve umut verici bir strateji olarak benimsenmiştir [14]. Çalışmamızda kullandığımız *Pinus brutia* L. (kızılcım) ve *Pinus nigra* L. (karaçam) Pinaceae familyası içerisinde yer alıp, Türkiye'de en geniş yayılış alanına sahip türlerdir. Bilimsel literatürlere göre etnobotanik kullanımları diğer türlere göre daha fazla gözlenmiştir [15]. Çam kabuğu, kozalak ve iğne gibi orman atıklarının kullanımı ilgi çekici olduğu kadar, aynı zamanda sayı ve kapsamı sınırlı kalmış bir konudur. Özellikle belirli çam türleri ve bunlar arasında çalışmamızda seçilen 2 tür (*Pinus brutia*, *P. nigra*) hakkında yapılan çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [16,17,18]. Bu bilgiler doğrultusunda antibiyotiklere ve çevresel koşullara karşı artan mikrobiyal direnç için doğal ürünleri kullanmak umut verici bir tedavi yöntemi olabilir.

Bu nedenle bu çalışmada, *Pinus nigra* ve *P. brutia* kabuk ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 ve *Chromobacterium violaceum* bakterilerinin QS'ye bağlı virülans faktörlerinin üretim potansiyeli üzerindeki aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Bitki Materyali ve Ekstrakt Hazırlama

Araştırmada kabukları kullanılan iki çam türü (*Pinus nigra* ve *P. brutia*) ticari olarak temin edilmiştir. Numuneler bir blender (Waring 8011 EB, Amerika) yardımıyla toz haline getirildi. 5.5 g toz numune tartıldı ve 50 mL metanol ilave edildi. Daha sonra toz numune 45 dakika ultrasonik banyoda (Elmasonic P, Almanya) ekstrakte edildi. Daha sonra çözücü rotavapor (Heidolph Hei-Vap Döner Evaporatör, İngiltere) yardımıyla 40-45 °C'de uzaklaştırıldı. İşlem sonunda verim hesaplandı.

Antibakteriyel Aktivite

Mevcut çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji ve İmmünoloji ABD bakteri stokuğundan elde edilen *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 ve *Chromobacterium violaceum* kullanıldı.

QS İnhibitör Aktivitesi

Biyofilm Oluşumu Deneyi

Pinus türlerinin kabuk metanol ekstraktlarının bakteriyel biyofilm üzerindeki etkisi kristal viyole (CV) testine göre araştırıldı [19]. Kuyucuklarda bulunan Luria-Bertani broth (LB) besi ortamına farklı konsantrasyonlarda ekstraktlar eklendi. Kuyucuklara 5 µl PAO1 kültürü yapıp 37°C'de 48 saat inkübasyondan sonra plaka içeriği döküldü ve planktonik bakterileri uzaklaştırmak için 3-5 kez yıkandı. Daha sonra kuyucuklara %0.1 konsantrasyonda CV eklendi ve 30 dakika sonra tekrar 3-5 kez saf su ile yıkandı. Ardından %95 metanol eklenerek 15 dakika bekletildi. Optik Yoğunluk (OD) değerleri (Epoch Microplate Spectrophotometer) 570 nm'de kaydedildi. Referans PAO1 suşu bu deneyde pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol steril LB idi. Ekstraktların biyofilm oluşumu üzerindeki inhibisyon oranı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

*OD: Optik Yoğunluk

İnhibisyon oranı (%) = [(kontrolde OD – tedavide OD) × 100] / kontrolde OD

Elastolitik Deneyi

Ekstraktların elastolitik aktivitesi, Ohman ve ark.'nın yöntemine göre Elastin Congo Red (ECR; Sigma-Darmstadt, Almanya) testi ile belirlendi [20]. Bu yöntemle her bir kuyucuğa 100 µL bitki özütü ilave edildi ve OD değeri 600 nm'de belirlendi. Daha sonra inkübatör çalkalayıcıda 37°C'de 14-16 saat bekletildi. Kültürün 100 µl süpernatant kısmı bir tüpe aktarıldı ve üzerine 900 µl ECR tamponu eklendi.

Elde edilen karışım 37°C'de 3 saat 200 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyondan sonra numune 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Numunenin süpernatantı bir küvete aktarıldı ve 495 nm dalga boyunda optik absorpsiyonu spektrofotometrik olarak okundu (BioTek-Epoch 2 Mikroplaka Spektrofotometre). PAO1 kültürü ve LB, sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak kullanıldı. Testler üç kez tekrarlandı ve sonuçların ortalaması alındı.

Piyosiyanın İnhibisyon Deneyi

Ekstraktların piyosiyanın pigment üretimi üzerindeki etkisi, Essar ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemle yapıldı [21]. Ekstrakt piyosiyanın pigment üretimi üzerindeki inhibitör etkisini araştırmak için 600 nm'de 0,05 OD'de üretilen bir PAO1 bakteri kültürü kullanıldı. LB ortamı içeren şişelere 100 µL bitki ekstraktı ilave edildi. Daha sonra 37 °C'de çalkalanarak 16-18 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon periyodundan sonra ortama 5 mL kloroform ilave edildi ve 30 saniye vortekslendi. Daha sonra şişelerin dibindeki kloroformdan ayrılan faz (2 mL) alınarak cam tüplere yerleştirildi. Buna 1 mL HCL-su karışımı eklendi ve tekrar 30 saniye vortekslendi. Tüplerin yüzeyinde oluşan pembe faz OD 520 nm'de okundu ve kaydedildi. Testler üç kez tekrarlandı ve sonuçların ortalaması alındı.

Kayma Motilitesi

Kayma motilitesi swarm agar (SA) testi Rashid ve ark.'nın yöntemine göre ile yürütüldü. *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, 37°C'de çalkalayıcı bir inkübatör ile LBB ortamında gece boyunca üretildi. İnkübasyon sonunda steril tüpe alındı ve 4500 devir dk-1' de 5 dk santrifüj edildi. Ekstraktlardan 200 µL alınarak 20 ml swarm agar ortamı ile karıştırıldı ve petri kaplarına döküldü. Her bir petrinin merkezine 5 µL bakteriyel süpernatant aşılansarak 10-15 dakika kurumaya bırakıldı ve 37°C'de 16-18 saat inkübe edildi [22]. kayma hareketliliği aşılama noktasından dışa doğru yayılmanın çapı ölçülerek test edildi. Sonuçlar, kontrol ortamında PAO1 suşu ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Testler üç kez tekrarlandı ve sonuçların ortalaması alındı.

Viyolasin Pigment Üretimini İnhibisyonu

Chromobacterium violaceum 12472 üzerinde *Pinus nigra* ve *P. brutia* kabuk ekstraktlarının viyolasin üretimini önleyici aktivitesini ölçmek için spektrofotometrik inkübasyon deneyi kullanıldı [23]. Bu deneyde 100 µL bitki ekstraktına 5 ml LBB ortamı eklendi ve bir gece boyunca çalkalayıcı inkübatörde 30 °C de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 1 mL bakteri kültürü 13000 dev dk-1'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant çıkarıldı üzerine 1 mL DMSO ilave edilerek 30 saniye boyunca vortekslendi. 10 dakika boyunca 13000 dev/dak-1'de tekrar vorteks işleminden sonra, violaseinli süpernatant 585 nm'de okundu.

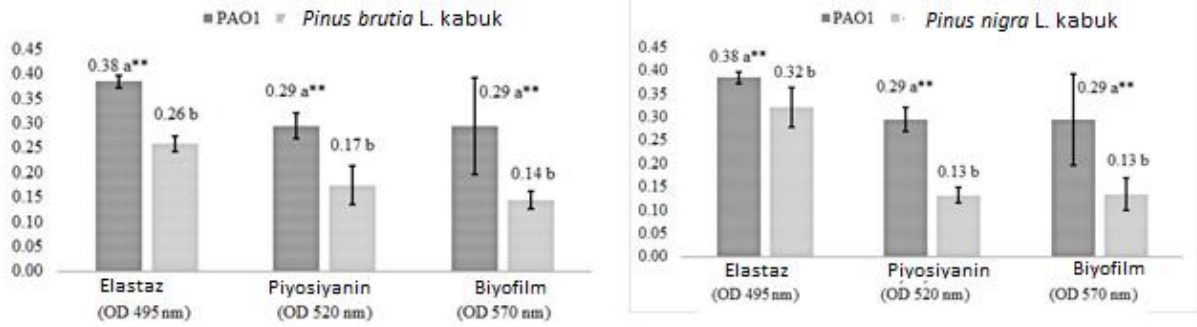
İstatistiksel Analiz

Deneyler, rastgele parsel tasarımına göre üç tekrar halinde gerçekleştirilmiş ve elde edilen veriler, JUMP yazılımı ile varyans analizine tabi tutulmuş ve sonuçların ortalamaları arasındaki farklar LSD çoklu karşılaştırma testine göre harflerle karşılaştırılmıştır.

3. Bulgular

Anti-QS Etkinliği

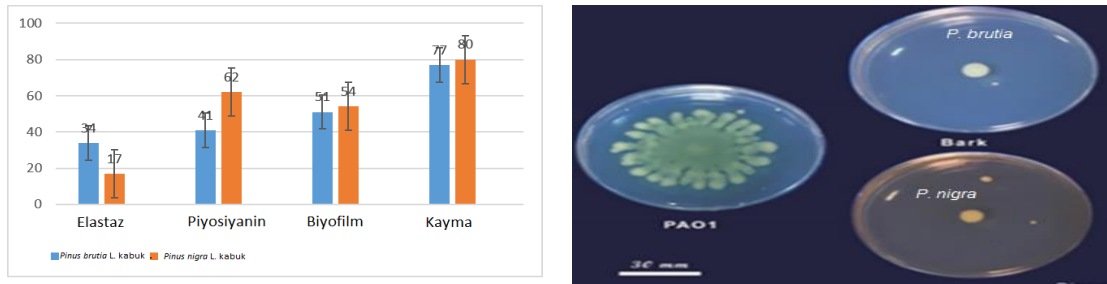
Bu çalışmada, *Pinus brutia* L. ve *P. nigra* L. metanol ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa* virulansında önemli rolü olan üç faktöre karşı inhibitör etkisi olduğu tespit edilmiştir. *P. brutia* L. ekstraktının farklı dalga boylarında [OD(495,520,570)] absorbans değerleri elde edilerek elastaz, piyosiyanın ve biyofilm oluşumu üzerindeki etki inhibisyon oranları sırasıyla %34, %41, %55 olarak saptanırken, *P. nigra* ekstraktının oranları %17, %62, %54 olarak saptanmıştır. Elastaz inhibisyon etkisi *P. nigra* ekstraktının *P. brutia*'ya göre daha düşük olarak gözlenirken, *P. nigra* ekstraktının biyofilm oluşumu üzerindeki inhibisyon etkisi ise *P. brutia*'ya göre daha yüksek saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: *Pinus brutia* ve *P. nigra* kabuk ekstraktlarının anti-quorum algılama aktivitesi **Farklı harflerle ortalamalar arasındaki fark önemlidir, $p < 0.01$ (SD±)

P. brutia, *P. nigra*'nın kabuk ekstraktlarının kayma hareketi üzerine etkisi ise PAO1 için 54 mm iken; *P. brutia* L. ekstraktının eklendiği (75 mg/mL) petri de 12 mm, *P. nigra*'nın eklendiği (75 mg/mL) petri de ise 11 mm olarak bulunmuş ve elde edilen bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Şekil 2).

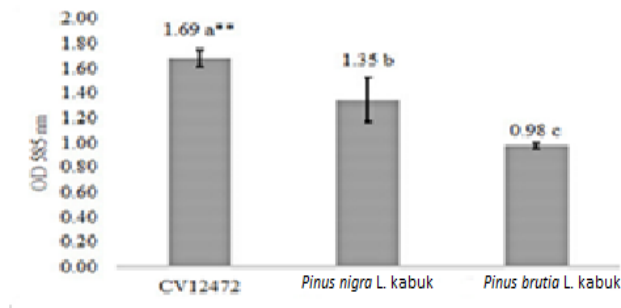
Elde edilen sonuçlar; *P. brutia* L., *P. nigra* L. kabuk ekstraktlarının PAO1 üzerinde elastaz, piyosiyenin, biyofilm oluşumu ve kayma hareketi üzerinde göstermiş oldukları inhibisyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).



Şekil 2: *Pinus brutia* ve *P. nigra* kabuk ekstraktlarının bakteriler üzerinde önleyici aktivitesi **Farklı harflerle ortalamalar arasındaki fark önemlidir, $p < 0.01$ (SD±) Neyi önleyici aktivitesi, belirgin değil. Ayrıca kayma motilitesi ile ilgili bulgulardan bahsedilmeli

Viyolasin İnhibisyonu

Besiyerinde merkezden duvara yayılma ölçülerek değerlendirilen *C. violaceum* 12472 üzerinde *Pinus nigra* ve *P. brutia* kabuk ekstraktlarının viyolasin önleyici aktivitesinin araştırıldığı deney sonucunda, 50 mg konsantrasyonda %21 inhibisyon istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p < 0.01$) (Şekil 3).



Şekil 3: Ekstraktların viyolasin üretimi üzerindeki inhibisyon etkisi**Farklı harflerle ortalamalar arasındaki fark önemlidir, $p < 0.01$ (SD±)

4. Tartışma ve Sonuç

Bulaşıcı hastalıklar insanlığın varoluşundan bu yana tüm toplumları etkileyen en önemli sorunlardan biri olmuştur. Bu enfeksiyonlara neden olan bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* özellikle immüno-supresif hastalarda öldürücü bir etkidir. Antimikrobiyal tedavi başarısızlığı ile ilişkili en büyük sorun direncin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca, *P. aeruginosa* hücreleri, elastaz, piyosiyanın, biyofilm gibi virülans faktörlerinin ekspresyonunun düzenlenmesini ve ikincil metabolitlerin üretimini ilişkilendiren küçük sinyal moleküllerini sentezleyerek QS yoluyla iletişim kurar. Kontrolsüz antibiyotik kullanımının ve bakterilerde direnç genlerinin transferinin antibiyotiğe dirençliliğin ortaya çıkmasına neden olduğu ve bu nedenle bulaşıcı hastalıklarla mücadelede zorluklar yarattığı bilinmektedir [2,3].

Bakteri virülansı, solunum yolu, damar sistemi ve idrar yolu dahil olmak üzere çeşitli vücut sistemlerindeki hastane enfeksiyonlarından sorumludur [24]. Piyosiyanın, *P. aeruginosa* tarafından üretilen bir pigmenttir ve özellikle akciğer enfeksiyonlarına neden olmada etkilidir [25]. Ek olarak, piyosiyanın biyolojik membranlara kolayca nüfuz edebilir ve özellikle kistik fibrozlu hastalardan büyük miktarlarda izole edilebilir [21]. Bu nedenlerle piyosiyanın üretiminin azaltılması bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde hayati öneme sahiptir.

Bu bağlamda geleneksel tıp sistemlerinde sıklıkla kullanılan bitkiler, modern ilaç endüstrisinde de aktif olarak kullanılmakta ve bilinen etken maddeleri ile çeşitli hastalık durumlarına karşı kullanılmaktadır. Çam kabuğu ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri çalışılmış olmasına rağmen *Pinus brutia* ve *P. nigra* türlerinin kabuk ekstraktlarının antibakteriyel ve anti-QS aktivitelerinin henüz çalışılmadığı gözlenmiştir. Ancak bir çalışmada *Pinus brutia* var. *eldarica* (İran çamı) türünün *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olduğu ve virülans faktörünü önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir ($P < 0.001$) [16]. Mevcut çalışmada, çam kabuğu ekstraktlarının *P. aeruginosa*'ya karşı virülans ve biyofilm oluşumunun düzenlenmesi üzerinde inhibitör aktiviteye sahip olduğunu kanıtlamıştır.

Gram negatif fırsatçı bir patojen olan *Chromobacterium violaceum* cilt lezyonu çoklu karaciğer ve akciğer apselerine ve ölümcül septisemiye neden olmaktadır [25]. Yapılan bir çalışmada, *Pinus pinaster* Aiton subsp. *atlantica* hidro-etanolü kabuk ekstraktları 0.25, 0.50 ve 80.00 mg/mL konsantrasyonlarda Gram pozitif bakteriler üzerinde etkili olmasına rağmen test edilen bütün Gram negatif bakterilere karşı inhibisyon etkisi göstermemiştir [26]. Bunun nedeni Gram negatif bakteriler, makro moleküllere ve hidrofobik bileşenlere karşı bir bariyer oluşturan dış lipopolisakkarit yapısı nedeniyle doğal veya sentetik moleküllere karşı daha dirençlidir [27,28]. Ancak bazı bitki ekstraktlarının hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin zar geçirgenliğini artırarak makro moleküllerin hücre dışına sızmasına neden olduğu bildirilmiştir [30,31]. Çalışmamızda *Pinus brutia* ve *P. nigra* ağaç kabuğu ekstraktlarının *C. violaceum*'a karşı anlamlı düzeyde inhibisyon aktivitesi umut verici bir strateji olarak görülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, bakteriyel iletişimi sınırlayarak güçlü bir doğal anti-quorum sensing ajanı olarak *Pinus nigra* ve *P. brutia* ekstraktlarının kullanılabileceğiyle ilgili heyecan verici sonuçlar göstermiştir. *P. nigra* ve *P. brutia* türleri elastaz, piyosiyanın ve biyofilmler dahil olmak üzere *P. aeruginosa*'nın virülans faktörlerinin üretimini azaltarak etki mekanizmasına ilişkin ilk rapordur. Kayma hareketliliği ve bakteriyel iletişimden sorumlu olan QS sistemi inhibisyonunu *P. nigra* ve *P. brutia* ekstraktlarını kullanarak sınırlandırıldı. *P. nigra* ve *P. brutia* ekstraktlarının diğer doğal antibakteriyel bileşiklerle kombinasyon halinde diğer bulaşıcı mikroorganizmalar ve özellikle mayalar üzerindeki etkisini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

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] Saleem, M., Nazir, M., Ali, M.S., Hussain, H., Lee, Y.S., Riaz, N., et al. 2010. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. *Nat Prod Rep*, 27(2),238-54.

- [2] Malik, B., Bhattacharyya, S. 2019. Antibiotic drugresistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. *Scientific Reports*, 9(1),9788.
- [3] Terreni M, Taccani, M., Pregnolato, M. 2021. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*, 26(9), 2671.
- [4] Medarametla, P., Kronenberge,r T., Laitinen, T., Poso, A. 2021. Structural Characterization of LsrK as a Quorum Sensing Target and a Comparison between X-ray and Homology Models. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 61(3), 1346–1353.
- [5] Zhao X, Yu Z, Ding T. 2020. Quorum-Sensing Regulation of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Microorganisms*. 8(3), 425.
- [6] Salmerón-Manzano, E., Garrido-Cardenas, JA., Agugliaro, FM. 2020. Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3376.
- [7] Tuasha N, Petros B, Asfaw Z. Medicinal Plants Used by Traditional Healers to Treat Malignancies and Other Human Ailments in Dalle District, Sidama Zone, Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*.14(1),15.
- [8] Aziz, M.A., Khan, A.H., Adnan, M., Ullah, H. 2018. Traditional Uses of Medicinal Plants Used by Indigenous Communities for Veterinary Practices at Bajaur Agency, Pakistan *J Ethnobiol Ethnomed*. 29;14(1):11.
- [9] Jachak SM, Saklani A. Challenges and opportunities in drug discovery from plants. *Current Science*. 2007;92: 1251-1257.
- [10] Li YY, Feng J, Zhang XL, Cui YY. Pine bark extracts: nutraceutical, pharmacological, and toxicological evaluation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353:9–16.
- [11] Önem, E., Çevikbaş, H. 2018. Antibacterial Effect of *Hypericum atomarium* Boiss. Extracts against Clinical *Staphylococcus* spp. *Suleyman Demirel University Faculty of Arts and Sciences Journal of Science*,13(2), 164-172.
- [12] Önem, E., Sarısu, H.C., İbrahim, B. 2020. The Effect of *Rheum ribes* L. Extracts on Bacterial Communication and Antibacterial Activity. *Journal of Health Sciences*, 11(4), 436-442.
- [13] Gündoğdu, S., Uçar, Ü., Uz, A.K. 2021. SOURCES OF RESVERATROL AND ITS MEDICINAL SIGNIFICANCE. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 45(3), 652-673. .
- [14] Haque, S., Ahmad, F., Dar, S.A., Jawed, A., Mandal, R.K., Wahid, M., et al. 2018. Developments in strategies for Quorum Sensing virulence factor inhibition to combat drug resistant bacteria. *Microb Pathog*, 121,293-302.
- [15] Kadiroğlu, P., Ekici, H., 2022. Prediction of Bioactive Properties of Walnut Green Husks Using FT-IR Spectroscopy. *Akademik Gıda*, 16(1), 20–26.
- [16] Sadeghi, M., Zolfaghari, B., Najafabadi, A.J., Abtahi, S.R. 2016. Anti-pseudomonas activity of essential oil, total extract, and proanthocyanidins of *Pinus eldarica* Medw. *Bark. Res Pharm Sci*, 11(1),58-64.
- [17] Zhang, H., Zou,P., Zhao, H., Qiu, J., Mac Regenstein, J., Yang, X. 2021. Isolation purification, structure and antioxidant activity of polysaccharidefrom pinecones of *Pinus koraiensis*, *Carbohydrate Polymers*, 251,117078.
- [18] Caponio, F., Gomes, T., Pasqualone, A. 2001. Phenolic compounds in virgin olive oils: influence of the degree of olive ripeness on organoleptic characteristics and shelf-life. *European Food Research and Technology*, 212 (3), 329–333.
- [19] O'Toole, G.A. 2011. Microtiter dish Biofilm formation assay. *J Vis Exp*, 30(47),2437.
- [20] Ohman, D.E., Cryz, S.J., Iglewski, B.H. 1980. Isolation and characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* PAO mutant that produces altered elastase. *J Bacteriol*,142(3),836–842.
- [21] Essar, D.W., Eberly, L., Hadero, A., Crawford, I.P. 1990. Identification and characterization of genes for a second anthranilate synthase in *Pseudomonas aeruginosa*: Interchangeability of the two anthranilate synthase and evolutionary implications. *J Bacteriol*, 172(2), 884–900.

- [22] Rashid, M.H., Rao, N.N., Kornberg, A. 2000. Inorganic polyphosphate is required for motility of bacterial pathogens. *J Bacteriol*,182(1): 225–227.
- [23] Choo, J.H., Rukayadi, Y., Hwang, J.K. 2006, Inhibition of bacterial quorum sensing by vanilla extract. *Letters in Applied Microbiology*, 42, 637–641.
- [24] Önem, E., 2022. New green solutions against bacterial resistance: palmarosa (*Cymbopogon martini*) essential oil and quorum sensing. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 25,100587.
- [25] Sharmin, S., Jahan, A.A., Kamal, S.M., Sarker, P. 2019. Fatal Infection Caused by *Chromobacterium violaceum*: A Case Report from a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *Case Reports in Infectious Diseases*, 4,6219295.
- [26] Kearns, D.B., 2010. A field guide to bacterial swarming motility. *Nat. Rev. Microbiol*, 8 (9), 634–644.
- [27] Barros, D., Vieito, C., Santos, J., Ramos, C., Velho, M.V. 2020. Inhibitory Effects of *Pinus Pinaster Aiton* Subsp. *Atlantica* Bark Extracts Against Known Food Pathogens. *The Italian Association of Chemical Engineering*, 79, 163-168.
- [28] Bhattamisra, S.K., Kuean, C.H., Chieh, L.B., Yan, V.L.Y., Lee, C.K., Hooi, L.P., et al. 2018. Antibacterial activity of geraniol in combination with standard antibiotics against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Commun*, 13 (7), 1934578X1801300701.
- [29] Pereira de Lira, M.H., Andrade Júnior, F.P., Moraes, G.Q., Macena, G.S., Pereira, F.O., Lima, I.O. 2020. Antimicrobial activity of geraniol: an integrative review. *Journal of Essential Oil Research*, 32(3),1-11.
- [30] Ilić, B.S., Kocić, B.D., Ćirić .V.M., Cvetković, O.G., Miladinović, D.L. 2014. An in vitro synergistic interaction of combinations of *thymus glabrescens* essential oil and its main constituents with chloramphenicol. *Sci World J*, 12, 826219.
- [31] Alvino Leite, M.C., Brito Bezerra, A.P., Sousa, C.P., Oliveira, L.E. 2015. Investigating the antifungal activity and mechanism(s) of geraniol against *Candida albicans* strains. *Med Mycol*, 53(3),275-84.

Developing the Exercise Knowledge Scale in Diabetes Diyabette Egzersiz Bilgisi Ölçeği'ni Geliştirme Çalışması

Sabriye ERCAN¹ , Hakan KORKMAZ² , Ayhan CANBULUT¹ , Serife Mehtap BOYLUBAY² ,
Aise DURAN CANBULUT³ , Seyfullah KAN⁴ , Cem ÇETİN¹ 

¹ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Sports Medicine Department, Isparta, Turkey

² Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Isparta, Turkey

³ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Isparta, Turkey

⁴ Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Medical Park Hospital, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: To develop a scale to evaluate exercise knowledge in diabetes and to ensure validity and reliability of scale in Turkish.

Methodology: The question pool prepared on exercise in diabetes. Content validity rates of the scale were between 0.54-1.00. Content validity index of the scale was determined as 0.79.

The pilot application of the first scale with a total of 46 items was carried out with 279 people who had been diagnosed with diabetes. In estimating the aspects of the scale; descriptive analyzes of the scale, construct validity and Cronbach's alpha reliability analysis were performed.

Results: In analysis, it was decided that a total of 21 items should be removed from the aforementioned 46-item in the scale. It was observed that the factor loads of the remaining 25 items in the scale ranged from 0.481 to 0.949. It was determined that the structure was explained by 4 factors. Cronbach's alpha coefficient of the scale was found to be 0.943.

Conclusions: 'Exercise Knowledge Scale in Diabetes' with 25 items and a 4-factor structure established its Turkish validity and reliability.

Keywords: Diabetes mellitus, exercise, knowledge, scale

Alınış / Received: 10.12.2021 Kabul / Accepted: 26.05.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, diyabette egzersiz bilgisini değerlendirmeye yönelik ölçek geliştirip ölçeğin Türkçe geçerliliğini ve güvenilirliğini sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Diyabette egzersiz konusunda soru havuzu hazırlandı. Ölçeğin, kapsam geçerlilik oranları 0,54-1,00 puan arasındaydı. Ölçeğin kapsam geçerlilik indeksi 0,79 olarak belirlendi.

Toplam 46 maddelik ilk ölçeğin pilot uygulaması, diyabetes mellitus tanısı bulunan 279 kişide gerçekleştirildi. Ölçeğin özelliklerinin kestirilmesinde; ölçeğin tanımlayıcı analizleri, yapı geçerliliği ve Cronbach alfa güvenilirlik analizi yapıldı.

Bulgular: Analizler sonunda 46 maddelik ilk ölçekten toplam 21 adet maddenin çıkartılması gerektiğine karar verildi. Ölçekte kalan 25 maddenin faktör yüklerinin 0,481-0,949 aralığında olduğu gözlemlendi. Yapının, özdeğeri 1'den büyük olan 4 faktör ile açıklandığı saptandı. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,943 bulundu.

Sonuç: 'Diyabette Egzersiz Bilgisi Ölçeği' 25 maddeli ve 4 faktörlü yapı ile Türkçe geçerliliğini ve güvenilirliğini sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, egzersiz, bilgi, ölçek



1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease that develops as a result of insufficient utilization of elements such as carbohydrates, fats and proteins due to the absence or deficiency of insulin [1]. In order to reduce the acute and chronic complications of the disease, patients should be followed up regularly for the rest of their lives and have extensive knowledge about their disease [1, 2].

The development of DM and its complications are closely related with physical inactivity [3]. Physical activity has positive effects such as increasing glycemic control and reducing mortality due to total and cardiovascular risks [3]. In addition to the physical effects of activity, it is also known that it provides positive mental benefits such as reducing depression and anxiety associated with DM [3]. Therefore, DM patients are recommended to participate in physical activity including a combination of aerobic and other exercises that increase muscle strength [3–5].

Individuals diagnosed with DM are recommended to maintain 150 minutes of moderate-intensity or 75 minutes of high-intensity aerobic exercise per week, or a combination of both recommendations. In addition, these individuals should do exercises to increase their muscle strength at least 2 days a week [6, 7]. Since the effect of the exercise lasts for 24-72 hours, it is stated that individuals with DM can take a break from their exercises for a maximum of two consecutive days [4].

On the other hand, in order to prevent hypoglycemia, which can be experienced after exercise in DM patients, certain measures should be taken [6, 8]. These include: adjusting meal-exercise timing, measuring blood glucose before/during/after exercise, taking additional food before exercise according to the measured blood glucose level, or canceling the exercise session until regulation is achieved when blood glucose is above 250 mg/dL, during exercise. In order to prevent hypoglycemia that may be

experienced, people should have foods containing simple sugar with them, choose the insulin injection area and adjust the insulin dose before the planned exercise etc. [1, 6, 9].

The fact that DM is a lifelong insidious disease and may bring with it complications such as delayed wound healing, vascular damage, immune dysfunction, metabolic disorder, high risk of infection, etc. means that additional precautions against these factors should be taken during exercise [10]. For example, it is a fact that the foot, which covers 3.5% of the surface area of the whole body, is of great importance for diabetic patients [10]. Because in terms of nontraumatic amputations, injuries and lesions caused by diabetic neuropathy come first. Thus, it is necessary to take measures to protect foot health in the exercise planning of DM patients [11, 12].

In a specific treatment and follow-up program such as DM patients', it has been revealed that 95% of the success in disease control depends on the patients [13]. Based on this information, it is clear that measurement tools including closed-ended questions (such as yes/no or scales, etc.) that enable health personnel who will provide the necessary information to the patients to quickly evaluate the knowledge level of the patients are needed [14]. According to the results of our literature review, it was determined that there was no specific measurement tool for evaluating exercise knowledge in diabetes. The aim of this study is to develop a scale to evaluate exercise knowledge in diabetes and to ensure the Turkish validity and reliability of the scale.

2. Material and Method

The study began after the approval of the local ethics committee, dated 17/02/2021 and numbered 103. Following a thorough review of the literature on exercise in diabetes in detail, a question pool consisting of 40 items was created. The prepared question pool was sent to 13 academicians (5 sports medicine, 3 endocrinology and metabolism, 3 sports sciences, 1 diabetes nurse, 1 physiotherapy and rehabilitation) to get their expert opinions. It was requested to evaluate the content validity of the question pool with the 3-point Likert type evaluation method prepared in accordance with Lawshe's suggestion [15].

2.1. Content Validity

Since the number of experts who evaluated the question pool was 13, the critical threshold determined for the content validity rate was 0.54 points [15]. In this context, 2 items in the question pool were below 0.54 points. The content validity rates of the other questions were between 0.54-1.00 points. Since the content validity index of the scale was 0.79 and $0.79 > 0.67$, statistical significance was achieved in the scale [15].

Two items below the critical threshold were revised and included in the pilot application according to the feedback from the experts. In addition, 6 new items were added to the question pool used in the pilot application. Thus, the pilot application of the first scale with a total of 46 items was initiated.

2.2. Descriptive Characteristics of the Participants in the Pilot Study

The pilot study was carried out with patients diagnosed with DM who applied to the internal medicine outpatient clinic of our hospital between March and August 2021. The application of the pilot scale, which was prepared in a five-point Likert type structure, was performed using the face-to-face interview technique with a total of 279 people who had been diagnosed with DM for an average of 9.09 ± 8.28 years, of whom 57.3% (n=160) were female and 42.7% (n=119) were male (Table 1). 2.2% (n=6) of the participants were illiterate. 71.3% (n=199) were primary school graduates, 17.2% (n=48) were high school graduates and 9.3% (n=26) were university graduates.

The mean age of the study group was 55.77 ± 13.27 years, body mass index was 30.84 ± 6.42 kg/m², waist circumference was 101.90 ± 14.97 cm, systolic blood pressure was 132.20 ± 11.66 mmHg, and diastolic blood pressure was measured as 82.95 ± 6.88 mmHg (Table 1).

92.4% (n=258) of the patients had Type 2 DM, 4.7% (n=13) had Type 1 DM, 2.2% (n=6) had gestational DM and 0.7% (n=2) had DM type associated with single gene disease (Table 1). Those with a history of known disease(s) other than DM were 64.9% (n=181). Among these patients, 48.4% (n=135) had a history of hypertension, 2.7% (n=80) of hyperlipidemia, 16.1% (n=45) of coronary artery disease, 4.7%

(n=13) of hypothyroidism, 1.4% (n=4) of osteoporosis, and 1.4% (n=4) of asthma. 58.4% of the participants (n=163) had history of DM in their family (43.7%, n=104 mother; 25.6%, n=61 father; 30.7%, n=73 sibling).

The regular drug use rate of the patients was found out as 96.4% (n=269). Of these, 40.9% (n=114) were using insulin, 68.5% (n=191) were using metformin, 22.6% (n=63) were using dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, 11.5% (n=32) were using sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, 14.7% (n=41) were using sulfonylureas and 2.9% (n=8) were using thiazolidinedione group drugs (Table 1).

The frequency of measurement was 20.91 ± 15.89 times/week in 49.8% (n=139) patients who declared that they had regular blood glucose measurements. Those who said to experience hypoglycemic attacks were 18.6% (n=52), and hypoglycemic attacks were occurring with a frequency of 4.68 ± 4.77 times/month in these patients. The rate of those who developed DM complications was 19% (n=53; 50%, n=35 retinopathy; 35.7%, n=25 neuropathy; 14.3%, n=10 nephropathy).

The rate of those who stated that they had been informed about exercise in diabetes before was 66.7% (n=186). On the other hand, the rate of those who declared that they exercised regularly was 23.3% (n=65). Of these people, 54% (n=35) were exercising alone and 46% (n=30) were exercising in groups. The mean exercise duration of the people who exercise was 4.88 ± 1.49 days/week. It was reported that these people had been exercising regularly for 55.92 ± 76.62 (min: 1 month-max: 480 months) months.

63.4% (n=177) of those ate regular main meals every day, 25.8% (n=72) ate it 3-5 days a week, 7.9% (n=22) ate it 1-3 days a week, those who rarely ate main meals were 2.5% (n=7) and those who never ate were 0.4% (n=1). The rates of those who regularly eat between main meals were found to be 9.7% (n=27), 20.8% (n=58), 37.3% (n=104), 23.3% (n=65) and 9%, (n=25) respectively.

Table 1. Descriptive characteristics of the participants in the pilot study

	Frequency % (n)	Mean \pm SD	Min-Max
Sex			
Female	57.3% (160)		
Male	42.7% (119)		
Age (years)		55.77 \pm 13.27	19-91
Body Mass Index (kg/m²)		30.84 \pm 6.42	18.6-64.1
Waist circumference (cm)		101.90 \pm 14.97	69-166
Systolic blood pressure (mmHg)		132.20 \pm 11.66	90-160
Diastolic blood pressure (mmHg)		82.95 \pm 6.88	60-100
Duration of DM (years)		9.09 \pm 8.28	0.1-45
DM type			
Type 2	92.4% (258)		
Type 1	4.7% (13)		
Gestational diabetes	2.2% (6)		
DM associated with single gene disease	0.7% (2)		
DM treatment *			
Metformin	68.5% (191)		
Insulin	40.9% (114)		
DPP-4 Inhibitor	22.6% (63)		
Sulfonylureas	14.7% (41)		
SGLT-2 inhibitors	11.5% (32)		
Pioglitazone	2.9% (8)		

DM: Diabetes mellitus, DPP 4: dipeptidyl peptidase 4, SGLT-2: sodium glucose co-transporter 2, *: The number of n exceeds the sample volume. SD: Standard Deviation.

2.3. Statistical Analysis

SPSS v23 package program was used for data analysis. The descriptive information of the participants was determined by descriptive and frequency analysis methods. Content validity ratio and content validity index were calculated to determine the content validity of the items in the scale. In estimating the aspects of the scale; descriptive analyzes of the scale, construct validity and Cronbach's alpha reliability analysis were performed. The relationship between the variables was examined by Pearson correlation analysis. Data were presented as n, % and mean±standard deviation.

3. Results

It was confirmed that the Z score value of the answers given by the participants to the scale were within the range of (-4, +4). Subsequently, construct validity and reliability analyzes were carried out and the findings obtained are given below.

3.1. Construct Validity and Reliability

The construct validity of the scale was examined through factor analysis. Cronbach's alpha coefficient was used to determine the reliability of the scale [15].

It was determined that the hypothesis was met by reaching at least 5 observations (at least n=230) for each item in order to proceed with the explanatory factor analysis process. On the other hand, there was no floor (0.4%) or ceiling (2.2%) effect on the scale scores.

As a result of the item analysis, it was determined that 6 items increased the Cronbach's alpha coefficient, the factor load of 13 items remained below 0.40, and 2 items showed overlapping item characteristics. Hence, it was decided that a total of 21 items should be removed from the aforementioned 46-item in the scale.

The correlation coefficients in the Anti-Image Correlation matrix were found to be in the range of 0.829-0.962. The Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy was very good with a score of 0.891. The 'Bartlett's Test of Sphericity' value was calculated as 8216.498 and the p value as 0.0001 and it was determined that the sample was suitable for factoring. The principal component method was used in the factor analysis process, and the 'direct oblimin' method, which is one of the oblique rotation methods, was used in the rotation process. It was observed that the factor loads of the remaining 25 items in the scale ranged from 0.481 to 0.949 (Table 2). According to the scores obtained from the scale, it was determined that the t value of the groups in the top and bottom 27% was not negative and the p value was 0.001. So, item discrimination was achieved (Table 2).

Table 2. Results of Construct Validity

	Items ^a	New Item Number on Scale ^a	Mean	SD	I-T Corr.	IDSI	Rotated Factor Load
F 1	1	1	4.229	0.621	0.617	11.314	0.685
	2	2	3.932	0.868	0.589	11.368	0.861
	3	3	4.129	0.766	0.612	12.305	0.858
	5	4	4.111	0.762	0.670	15.652	0.799
	6	5	4.029	0.729	0.661	15.259	0.767
	7	6	3.892	0.774	0.610	13.341	0.842
	F 2	10	7	4.391	0.641	0.593	10.875
11		8	4.366	0.631	0.570	10.671	0.498
12		9	4.201	0.619	0.643	12.232	0.790
13		10	4.168	0.632	0.642	11.901	0.823
14		11	4.050	0.766	0.558	11.013	0.678
15		12	4.111	0.661	0.530	9.758	0.623
16		13	3.649	0.748	0.527	11.691	0.669
17		14	3.771	0.728	0.545	11.324	0.561
18		15	3.738	0.753	0.509	9.503	0.517

F 3	32	16	4.197	0.730	0.660	12.241	0.935
	33	17	4.208	0.724	0.652	11.990	0.949
	34	18	4.208	0.724	0.668	12.433	0.929
	35	19	4.204	0.733	0.659	12.433	0.941
F 4	41	20	4.566	0.564	0.699	13.080	0.804
	42	21	4.548	0.572	0.706	14.338	0.846
	43	22	4.552	0.572	0.695	13.465	0.843
	44	23	4.473	0.687	0.552	10.566	0.849
	45	24	4.516	0.633	0.609	11.842	0.883
	46	25	4.423	0.640	0.663	12.818	0.714

F: Factor, SD: Standard Deviation, I-T Corr.: Item-Total Correlation, IDSI: Item Discrimination Strength Index. ^a: The score given to each item was between 1 and 5.

It was determined that the structure was explained by 4 factors with an eigenvalue greater than 1. The eigenvalue of the 1st factor was 10.833, and the variance rate was 43.334%; The eigenvalue of the 2nd factor was 3.043 and the variance rate was 12.172%, the eigenvalue of the 3rd factor was 2.421 and the variance rate was 9.683%; The eigenvalue of the 4th factor was 1.642 and the rate of variance was 6.566 (Figure 1). Hence, the explained total variance rate of 71.755% was found to be sufficient.

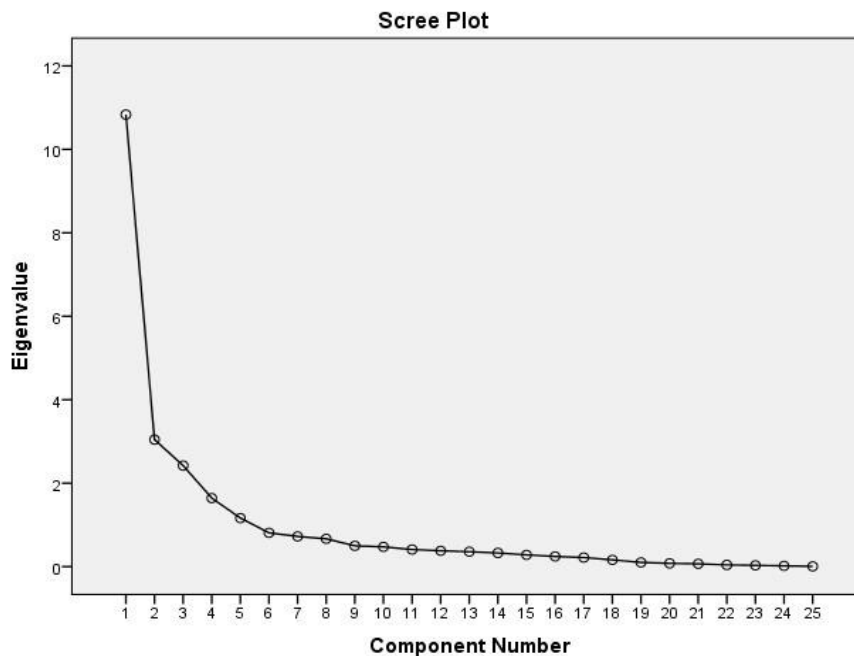


Figure 1: Scree plot graph of the scale

The Cronbach's alpha coefficient of the whole scale and its sub-factors was found to be above 0.80, showing high reliability [15] (Table 3).

It was determined that the sub-scores obtained from the scale showed a positive moderate-strong correlation with each other. Age, as one of the independent variables, was negatively correlated with the scores obtained from the scale, excluding Factor 3 (Table 4).

Thus, the 'Exercise Knowledge Scale in Diabetes' was developed, which has 25 items and a 4-factor structure. Scale items were reordered in accordance with the flow sequence. In order to provide ease of use, the lowest score and the highest score obtained from the scale were readjusted as 0 and 100 respectively (Table 5).

Table 3. Results Regarding The Reliability of the Scale

Factors	Range	Mean	SD	Cronbach's alpha
Factor 1 (Health benefits)	6-30	24.322	3.766	0.909
Factor 2 (Exercise programme)	9-45	36.444	4.383	0.875
Factor 3 (Foot care during exercise)	4-20	16.817	2.886	0.994
Factor 4 (General precautions)	6-30	27.078	3.310	0.953
Scale	25-125	104.663	11.285	0.943

SD: Standard Deviation.

Table 4. Correlation of scale scores with variables

		Factor 1 score	Factor 2 score	Factor 3 score	Factor 4 score	Scale total score
Age	r	-0.266**	-0.256**	0.003	-0.134*	-0.227**
	p	0.0001	0.0001	0.957	0.025	0.0001
BMI	r	0.029	-0.028	-0.021	0.042	0.006
	p	0.629	0.645	0.724	0.483	0.922
Waist circumference	r	0.007	-0.096	-0.024	0.009	-0.038
	p	0.925	0.165	0.728	0.898	0.581
Systolic BP	r	-0.015	-0.030	-0.071	0.045	-0.021
	p	0.820	0.643	0.276	0.491	0.748
Diastolic BP	r	-0.016	-0.027	0.010	0.078	0.009
	p	0.809	0.678	0.880	0.233	0.886
Diagnosis of DM (years)	r	-0.073	-0.016	-0.011	-0.057	-0.050
	p	0.225	0.785	0.857	0.340	0.403
Glucose measurement frequency/week	r	-0.019	-0.094	0.005	0.116	-0.005
	p	0.822	0.271	0.957	0.172	0.950
Frequency of hypoglycemic attack/month	r	-0.245	-0.009	-0.028	0.055	-0.073
	p	0.076	0.947	0.841	0.694	0.603
Physical activity participation in lifetime/month	r	0.229	0.087	0.287	0.100	0.202
	p	0.150	0.590	0.069	0.534	0.206
Physical activity duration, day/week	r	-0.001	-0.033	0.140	0.107	0.052
	p	0.991	0.792	0.265	0.395	0.679
Factor 1 score	r	1	0.622**	0.404**	0.412**	0.799**
	p	-	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Factor 2 score	r	0.622**	1	0.429**	0.511**	0.856**
	p	0.0001	-	0.0001	0.0001	0.0001
Factor 3 score	r	0.404**	0.429**	1	0.492**	0.701**
	p	0.0001	0.0001	-	0.0001	0.0001
Factor 4 score	r	0.412**	0.511**	0.492**	1	0.755**
	p	0.0001	0.0001	0.0001	-	0.0001
Scale total score	r	0.799**	0.856**	0.701**	0.755**	1
	p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	-

BMI: Body mass index, BP: blood pressure. *. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Table 5. Developed 'Exercise Knowledge Scale in Diabetes'

'Exercise Knowledge Scale in Diabetes'						
<p>This scale was prepared to measure exercise knowledge specific to diabetes. Please read each statement below carefully. After reading each statement below, give your opinion on 'diabetes specific exercise' by choosing one of the following options:</p> <p>0. Strongly disagree 1. Disagree 2. Neither agree nor disagree (undecided) 3. Agree 4. Strongly agree</p>						
		0	1	2	3	4
1	Regular exercise helps lower blood sugar in people with diabetes.					
2	Regular exercise helps reduce high blood pressure (hypertension) in people with diabetes.					
3	Regular exercise helps reduce harmful blood lipids (bad cholesterol) in people with diabetes.					
4	Regular exercise reduces the risk of developing atherosclerosis in people with diabetes.					
5	Regular exercise reduces the risk of heart attack in people with diabetes.					
6	Regular exercise reduces the risk of stroke in people with diabetes.					
7	People with diabetes should exercise regularly.					
8	Individuals with diabetes should undergo a health check before exercising.					
9	Individuals with diabetes should start exercising at low intensity.					
10	Individuals with diabetes should continue to exercise at moderate intensity.					
11	Individuals with diabetes should warm up before exercise.					
12	Individuals with diabetes should do aerobic exercises (such as walking, cycling, swimming) for at least 30 minutes a day, 5 days a week.					
13	People with diabetes should do muscle-strengthening exercises (such as lifting light weights, stretching a resistance band) 2-4 days a week.					
14	Individuals with diabetes can take a break from their exercise for a maximum of two consecutive days.					
15	Individuals with diabetes should do balance exercises at least 3 days a week to avoid the risk of falling.					
16	Individuals with diabetes-related nerve ending damage (peripheral neuropathy) should check their feet for wounds before exercise.					
17	Individuals with diabetes-related nerve ending damage (peripheral neuropathy) should check for stones, nails, etc. in their shoes before exercise.					
18	Individuals with diabetes-related nerve ending damage (peripheral neuropathy) should check their feet for wounds after exercise.					
19	Individuals with diabetes-related nerve ending damage (peripheral neuropathy) should check for stones, nails, etc. in their shoes after exercise.					
20	Individuals with diabetes should exercise with shoes that are not too tight.					
21	Individuals with diabetes should exercise with shoes that are not loose.					
22	Individuals with diabetes should exercise with shoes that do not come off easily.					
23	Individuals with diabetes should avoid exercising in extremely cold weather.					
24	Individuals with diabetes should avoid exercising outdoors in extremely hot weather.					
25	If people with diabetes do high-intensity exercise without the advice of a doctor, the risk of developing a heart attack increases.					
<p>Explanation: The 'Health benefits' sub-dimension of the scale consists of questions 1-6, 'Exercise programme' sub-dimension 7-15, 'Foot care during exercise' sub-dimension 16-19 and 'General precautions' sub-dimension consists of questions 20-25. The sub-dimension scores and total score of the scale are calculated by adding up the score equivalent of the answers given to each question of the scale. The minimum score is 0 and the maximum score is 100. Higher scores indicate better knowledge.</p>						

4. Discussion and Conclusion

The 'Exercise Knowledge Scale in Diabetes' with 25 items and a 4-factor structure established its Turkish validity and reliability. This scale was presented to the use of researchers so that it can be used in the assessment and evaluation of the knowledge level of patients with DM about exercise.

It is important to educate patients and evaluate the effectiveness of the education with valid and reliable measurement tools in lifelong chronic diseases such as diabetes since the progression of the disease depends on the patient's compliance [13]. In this context, the methodological research model proposed for scale development studies was applied in this study, which was developed based on the absence of a measurement tool that can evaluate the exercise knowledge of DM patients [15, 16].

First, a comprehensive question pool was created by the researchers (SE, HK) by reviewing the information in the literature. Since the number of academics whose expert opinion was taken for this study was 13, the critical threshold determined as the content validity ratio of 0.54 was exceeded [15] and the pilot scale provided the scope validity with the feedback given by the expert academicians. Thus, the sample size to which the 46-item first scale should be applied was planned as 230 people, at least 5 times [15] each question, and this number was exceeded during the pilot implementation.

The adequacy of the sample was also tested during the analysis of the answers given to the pilot scale, and the Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was found to be 0.891, which indicates a very good level [15] of sampling adequacy. Following these results, the evaluation of the results of the validity and reliability analysis of the scale was carried out.

During the analysis of the items, there was no item with a standard deviation value of 0 and it was determined that the item-whole correlation coefficient values took positive values and remained above 0.5 [15]. However, 6 items that caused an increase in the Cronbach's alpha coefficient when deleted from the scale had to be deleted. Thirteen items with a factor load below 0.40 were excluded from the scale. In addition, it was decided to delete 2 items that were distributed to different sub-factors and showed overlapping item characteristics [15]. Thus, the Cronbach's alpha coefficient of the final version of the scale was found to be 0.943, establishing a high level [15] of reliability.

It is desired that the top and bottom 27% groups, grouped according to the total score in the scales can show distinctiveness. Furthermore, the floor and ceiling effect of the scale, in other words, the rate of same answers given should not be more than 10% [15]. In the study, item discrimination was ensured in accordance with these recommendations and no floor/ceiling effect was observed.

In order to check the construct validity of the scale with factor analysis, it is necessary to determine that the Bartlett Sphericity test p value is below 0.05 and the 'Anti-image' correlation value is above 0.50 [15]. These prerequisites were met in the study and the scale's suitability for factoring was ensured. Following that, the explained variance ratios were calculated with the principal components method, which is one of the most frequently used factor extraction methods. In order for a structure to be accepted as a factor, its eigenvalue should be greater than 1 and the variance rate it explains should be more than 5% [15]. These prerequisites were met for all 4 factors of our scale and the explained total variance rate remained above 70%, thus achieved adequacy [15].

Rotation is recommended in order to prevent the unrotated factor loads obtained by the principal components factor extraction method from being insufficient [15]. In this context, with the correlations between the factors in our scale remaining above 0.32, the rotated factor loads [15] were found by applying 'direct oblimin', which is one of the oblique rotation methods. As a result of this process, it was observed that the factor load of 13 items remained below 0.40 [15] and 2 items had to be deleted from the scale because they were distributed simultaneously to different factors and had overlapping characteristics [15]. Hence, all of the factors in the scale remained above 0.40 and no overlapping items were found.

This research has limitations as it was carried out in a cross-sectional time period and in a single center, with people older than 18 years. It is recommended to check the validity and reliability of this scale with different samples in other geographical regions of Turkey by using it in the follow-up of the prospective patient education processes such as before-after exercise education etc.

According to the information we have obtained from the literature, the validity and reliability of this tool (Appendix), which is the first scale developed to measure exercise knowledge in diabetes, has been established in Turkish. Scale consists of a total of 25 questions in the sub-dimensions of 'Health benefits' (number 1-6), 'Exercise programme' (number 7-15), 'Foot care during exercise' (number 16-19) and 'General precautions' (number 20-25). It would be beneficial to use the scale to measure the knowledge level of DM patients about exercise.

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.

The study has approved from the local ethics committee, dated 17/02/2021 and numbered 103.

This research' abstract has presentation on the 18th Turkish Sports Medicine Congress (3-5 December 2021).

References

- [1] TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. 2020. TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2020. 14th ed.
- [2] Duruturk, N., Özköslü, M.A. 2019. Effect of tele-rehabilitation on glucose control, exercise capacity, physical fitness, muscle strength and psychosocial status in patients with type 2 diabetes: A double blind randomized controlled trial. *Primary Care Diabetes*, 13(6), 542–548.
- [3] Narita, Z., Inagawa, T., Stickley, A., Sugawara, N. 2019. Physical activity for diabetes-related depression_ A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 113, 100-107.
- [4] Cannata, F., Vadalà, G., Russo, F., Papalia, R., Napoli, N., et al. 2020. Beneficial Effects of Physical Activity in Diabetic Patients. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 5(3), 70.
- [5] Colberg, S.R., Sigal, R.J., Fernhall, B., Regensteiner, J.G., Blissmer, B.J., et al. 2010. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12), e147–e167.
- [6] Reddy, R., Wittenberg, A., Castle, J.R., El Youssef, J., Winters-Stone, K., et al. 2019. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(6), 406-414.
- [7] Mohammad Rahimi, G.R., Aminzadeh, R., Azimkhani, A., Saatchian, V. 2021. The Effect of Exercise Interventions to Improve Psychosocial Aspects and Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biological Research For Nursing*, doi:10.1177/10998004211022849
- [8] Zheng, X., Qi, Y., Bi, L., Shi, W., Zhang, Y., et al. 2020. Effects of Exercise on Blood Glucose and Glycemic Variability in Type 2 Diabetic Patients with Dawn Phenomenon. *BioMed Research International*, 1–6. doi:10.1155/2020/6408724
- [9] Lee, J-H., Park, J-C., Kim, S-B. 2021. Therapeutic Exercise Platform for Type-2 Diabetic Mellitus. *Electronics*, 10(15), 1820.
- [10] Abdelbasset, W.K., Elsayed, S.H., Nambi, G., Tantawy, S.A., Kamel, D.M., et al. 2021. Potential efficacy of sensorimotor exercise program on pain, proprioception, mobility, and quality of life in diabetic patients with foot burns: A 12-week randomized control study. *Burns*, 7(3), 587–593.
- [11] Aagaard, T.V., Moeini, S., Skou, S.T., Madsen, U.R., Brorson, S. 2020. Benefits and Harms of Exercise Therapy for Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 153473462095406. doi:10.1177/1534734620954066
- [12] Melese, H., Alamer, A., Temesgen, M.H., Kahsay, G. 2020. Effectiveness of Exercise Therapy on Gait Function in Diabetic Peripheral Neuropathy Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2753–2764.
- [13] Lin, C., Anderson, R.M., Chang, C., Hagerty, B.M., Loveland-Cherry, C.J. 2008. Development and testing of the diabetes self-management instrument: A confirmatory analysis. *Research in Nursing & Health*, 31(4), 370–380.
- [14] Brazeau, A.S., Mircescu, H., Desjardins, K., Dubé, M.C., Weisnagel, S.J., et al. 2012. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: Predictive validity and reliability. *Diabetes & Metabolism*, 38(2), 164–170.
- [15] Alpar, R. 2020. Spor Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik Güvenirlik. 6th ed. Ankara: Detay Anatolia Akademik Yayıncılık.
- [16] Seker, H., Gencdogan, B. 2020. Psikolojide ve Eğitimde Ölçme Aracı Geliştirme. 3rd ed. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.

Appendix: Original version of 'Exercise Knowledge Scale in Diabetes'

'Diyabette Egzersiz Bilgisi Ölçeği'						
Bu ölçek, diyabete (şeker hastalığına) özgü egzersiz bilgisini ölçmek için hazırlanmıştır. Aşağıda yer alan her bir ifadeyi dikkatle okuyunuz. Aşağıda yer alan her bir ifadeyi okuduktan sonra, 'diyabete (şeker hastalığına) özgü egzersiz' konusundaki düşüncenizi;						
0. Kesinlikle katılmıyorum						
1. Katılmıyorum						
2. Ne katılıyorum ne katılmıyorum (kararsızım)						
3. Katılıyorum						
4. Kesinlikle katılıyorum seçeneklerinden sizce uygun olan birini işaretleyerek belirtiniz.						
		0	1	2	3	4
1	Düzenli yapılan egzersiz, diyabetli bireylerin kan şekerini düşürmeye yardımcı olur.					
2	Düzenli yapılan egzersiz, diyabetli bireylerin yüksek kan basıncını (hipertansiyonunu) düşürmeye yardımcı olur.					
3	Düzenli yapılan egzersiz, diyabetli bireylerin zararlı kan yağlarını (kötü kolesterolünü) düşürmeye yardımcı olur.					
4	Düzenli yapılan egzersiz, diyabetli bireylerde damar sertliği (ateroskleroz) gelişme riskini azaltır.					
5	Düzenli yapılan egzersiz, diyabetli bireylerin kalp krizi geçirme riskini azaltır.					
6	Düzenli yapılan egzersiz, diyabetli bireylerin inme (felç) geçirme riskini azaltır.					
7	Diyabetli bireyler, düzenli olarak egzersiz yapmalıdır.					
8	Diyabetli bireyler, egzersiz yapmadan önce sağlık kontrolünden geçmelidir.					
9	Diyabetli bireyler, egzersize düşük şiddette başlamalıdır.					
10	Diyabetli bireyler, egzersize orta şiddette devam etmelidir.					
11	Diyabetli bireyler, egzersiz öncesinde ısınma hareketleri yapmalıdır.					
12	Diyabetli bireyler; günde en az 30 dakika, haftada 5 gün aerobik (yürüyüş, bisiklet sürme, yüzme gibi) egzersizler yapmalıdır.					
13	Diyabetli bireyler, haftada 2-4 gün kas kuvvetlendirici (hafif ağırlıkları kaldırma, egzersiz lastiği esnetme gibi) egzersizler yapmalıdır.					
14	Diyabetli bireyler, egzersizlerine en fazla ardışık iki gün ara verebilir.					
15	Diyabetli bireyler, düşme riskinden korunmak için haftada en az 3 gün denge egzersizi yapmalıdır.					
16	Diyabete bağlı sinir ucu hasarı (periferik nöropati) olan bireyler, egzersiz öncesinde her iki ayağının her yerinde yara yokluğunu kontrol etmelidir.					
17	Diyabete bağlı sinir ucu hasarı (periferik nöropati) olan bireyler, egzersiz öncesinde ayakkabılarında taş, çivi vb. yokluğunu kontrol etmelidir.					
18	Diyabete bağlı sinir ucu hasarı (periferik nöropati) olan bireyler, egzersiz sonrasında her iki ayağının her yerinde yara yokluğunu kontrol etmelidir.					
19	Diyabete bağlı sinir ucu hasarı (periferik nöropati) olan bireyler, egzersiz sonrasında ayakkabılarında taş, çivi vb. yokluğunu kontrol etmelidir.					
20	Diyabetli bireyler, ayaklarını sıkmayan ayakkabı ile egzersiz yapmalıdır.					
21	Diyabetli bireyler, ayaklarına bol gelmeyen ayakkabı ile egzersiz yapmalıdır.					
22	Diyabetli bireyler, ayaklarından kolay çıkmayan ayakkabı ile egzersiz yapmalıdır.					
23	Diyabetli bireyler, aşırı soğuk havalarda egzersiz yapmaktan kaçınmalıdır.					
24	Diyabetli bireyler, aşırı sıcak havalarda açık havada egzersiz yapmaktan kaçınmalıdır.					
25	Diyabetli bireyler, doktor önerisi olmadan yüksek şiddette egzersiz yaparsa kalp krizi gelişme riski artar.					
Açıklama: Ölçeğin 'Sağlık yararları' alt boyutu 1-6 numaralı, 'Egzersiz programı' alt boyutu 7-15 numaralı, 'Egzersiz seansında ayak bakımı' alt boyutu 16-19 numaralı ve 'Genel önlemler' alt boyutu 20-25 numaralı sorulardan oluşmaktadır. Ölçeğin her bir sorusuna verilen cevabın puan karşılığı toplanarak ölçeğin alt boyut ve ölçek toplam puanı hesaplanır. Ölçekten en az 0, en fazla 100 puan alınabilir. Puanın artması bilgi düzeyinin arttığını ifade etmektedir.						

Tek Taraflı Palatinal Gömülü Maksiller Kanin Dişin Anatomik Konumunun Komşuluğundaki Lateral Diş Kökü Rezorpsiyonu ile İlişkisi

The Effect of the Anatomical Position of Unilateral Palatinal Impacted Maxillary Canine on Adjacent Lateral Root Resorption

Elif ALBAYRAK ¹ , Neslihan Ebru ŞENİŞİK ¹ , Adnan KARAİBRAHİMOĞLU ² , Derya YILDIRIM ³ 

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti AD, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Isparta, Türkiye

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi AD, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Panoramik radyograflar üzerinde, palatinalde tek taraflı gömülü maksiller kaninin anatomik konumunun, komşu lateral kökü rezorpsiyonuna sebebiyet verme potansiyelini belirlemektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma tek taraflı maksiller gömülü kanine sahip yaş ortalaması 23,81±6,59 yıl olan toplam 47 hastanın panoramik radyografları üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen bireylerin KIBT kayıtlarında gömülü maksiller kanine komşu lateral dişte rezorpsiyonu belirlenerek, çalışma materyali lateral dişte rezorpsiyonu olan ve lateral dişi sağlıklı olan iki gruba ayrılmıştır. Toplam 47 bireye ait gömülü maksiller kanin anatomik konumu panoramik radyograf üzerinde (a) sektör belirleme, (b) kanin kronunun vertikal pozisyonu, (c) gömülü maksiller kaninin oklüzyon düzlemi ile yaptığı açı, (d) kanin folikül genişliği ölçümü yöntemleri ile değerlendirilmiş, maksiller gömülü kanin dişe komşu lateral dişin rezorpsiyon potansiyeli SPSS 20.0 istatistiksel analiz programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Komşu laterali sağlıklı olan gruba nazaran lateral diş rezorpsiyonu gözlenen bireylerin gömülü kaninin oklüzal düzlem açısı daha yüksek ($p<0,001$), folikül genişliği daha düşüktür ($p=0,008$). Lateral diş rezorpsiyonu gözlenen bireyde gömülü kanin dişin oklüzal düzlem ile yaptığı açı değerleri ($p=0,001$) anlamlı farklılık göstermiştir. Lateral diş rezorpsiyonu olan hasta grubunda yaş ile oklüzal açı ($r=0,449$; $p=0,028$) pozitif yönlü; folikül genişliği ($r=0,529$; $p=0,008$) ile negatif yönlü anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Sonuç: Panoramik radyograflar ile sürmesi gecikmiş ya da gömülü kalmış, palatinalde konumlanan maksiller kanin sürme kontrolü ve komşu lateral dişte rezorpsiyon oluşturma potansiyeli gömülü kanin dişin oklüzal düzlem açısı ve folikül genişliği ölçümleri ile belirlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Gömülü kanin, rezorpsiyon, lateral diş, panoramik radyograf, konik ışınli bilgisayarlı tomografi

Alınış / Received: 20.12.2021 Kabul / Accepted: 12.04.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objective: To determine the potential of the anatomical location of unilaterally impacted maxillary canine on panoramic radiographs that cause resorption of the adjacent lateral root.

Material-Method: This study was carried out on the panoramic radiographs of 47 patients, with a unilateral maxillary impacted canine tooth with a mean age of 23.81 ± 6.59 years. In the CBCT recordings, the resorption of the lateral tooth, adjacent to the impacted maxillary canine was determined. The study material was divided into two groups as resorbed and healthy lateral tooth. On panoramic radiographs, the anatomical position of the impacted maxillary canine of a total of 47 individuals, was evaluated using the methods; sector determination, vertical position of the canine crown, angle of the impacted maxillary canine to the occlusal plane, canine follicle width measurement.

Results: Compared to the group with healthy adjacent laterals, the occlusal plane angle of the impacted canine of the individuals with resorbed lateral tooth was higher ($p < 0.001$) and the follicle width was lower ($p = 0.008$). In the individual with resorbed lateral tooth, the angle of the impacted canine tooth to occlusal plane ($p = 0.001$) revealed a significant difference. In the group of patients with resorbed lateral tooth, a significant positive correlation was observed for age and occlusal angle ($r = 0.449$; $p = 0.028$); A significant negative correlation was observed with follicle width ($r = 0.529$; $p = 0.008$).

Conclusion: With panoramic radiographs, impacted maxillary canine and its potential for resorption of adjacent lateral tooth can be determined by measuring the occlusal plane angle and follicle width of the impacted canine.

Keywords: Impacted canine, resorption, lateral, panoramic radiograph, cone beam computed tomography



1. Giriş

Ağız boşluğundaki diğer dişlerle karşılaştırıldığında maksiller daimi kaninlerin diş gelişim zamanının uzun sürmesi ve sürme yolunun uzun olması sebebiyle, sürmesi sırasındaki problemleri yaygındır [1]. Maksiller kanin gömülülüğü, komşu dişlerin yer değiştirmesi, komşu dişlerde eksternal kök rezorpsiyonu, kistik dejenerasyon, süt kanin dişin ankilozu, dental arkın kısalması veya bu faktörlerin kombinasyonları gibi çeşitli komplikasyonlara sebep olabilir [2].

Maksiller lateral dişler, gelişmekte ve sürmekte olan maksiller kanin ile yakından ilişkilidir. Komşuluğundaki lateral dişlerde maksiller gömülü kaninlerin neden olduğu eksternal kök rezorpsiyonu nispeten yaygın bir olgudur [3]. Palatinalde gömülü maksiller kanin varlığında %74 lateral dişlerde, %18 santral dişlerde eksternal kök rezorpsiyonu görüldüğü bildirilmiştir [3]. Gömülü maksiller kanin dişin folikülünün kalın olması ve/veya daimi lateral diş kökünün konik olması lateral diş kökünde daha fazla eksternal rezorpsiyon görülmesinin sebeplerindedir [4,5]. Ek olarak maksiller kaninlerin genellikle maksiller lateral kesicilerin köklerine yaklaşım meziyoangular yönde sürerek gelişmesi, maksiller kanin dişin sürmesi esnasında lateral diş kökünün sürme rehberliği görevi görmesi, devam eden bu gelişme yönü sebebiyle basınç atrofisinin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu basınç atrofisinin bir sonucu olarak maksiller lateral kesicilerin distal kök yüzeylerinde rezorpsiyon meydana gelebilir [6].

Maksiller kanin diş anatomik konumunun ve komşuluğundaki dişlerde potansiyel kök rezorpsiyonlarının teşhisi, doğru ortodontik-cerrahi tedavi seçeneğinin seçilmesini sağlar [7]. Bu nedenle kök rezorpsiyonunun erken safhada tespit edilmesi ortodontik tedavi yaklaşımında önemlidir [8]. Eksternal kök rezorpsiyonunun radyolojik teşhisinde ilk seçenek periapikal radyografi yöntemi olabilir ancak daimi maksiller kanin dişin ektopik sürmesinden kaynaklanan kök rezorpsiyonunu belirlemek için yeterli değildir [5]. Klinik uygulamada panoramik radyografi (OPG), çene ve dişlerin genel değerlendirilmesinde [9], diş sürmesi ve tedavi sonuçlarının genel görünümü ve tahmininde

gömülü maksiller kanin dişlerin konumunun saptaması için [10] tercih edilen birincil radyografik görüntüleme tekniğidir [9]. Ancak konvansiyonel radyografi yöntemlerinde gömülü daimi maksiller kanin dişler, komşu kesici diş köklerine süperpoze olur ve bu nedenle, daimi kesici dişlerin palatinal yüzeyinde oluşan kök rezorpsiyonu izlenemez. Bu nedenle üç boyutlu radyolojik görüntüleme yöntemlerinin diş köklerinde gözlenen rezorpsiyonu değerlendirmek için daha güvenilir olduğu belirtilmiştir [11,12]. Ancak üç boyutlu radyolojik görüntüleme yöntemlerinin uyguladığı radyasyon dozunun fazla olması, maliyetinin yüksek olması ve her klinikte olmaması [13] sebebiyle gömülü maksiller kanin diş varlığında lateral diş rezorpsiyonu potansiyelinin hızlıca değerlendirilebilmesi için farklı bir metodun belirlenebilmesi önemlidir. Panoramik radyograflar günümüzde her klinikte bulunan radyolojik teşhis araçlarıdır. Panoramik radyograflar üzerinde gömülü kanin dişin gömülü kalma potansiyeli ile ilgili gömülü kanin dişin anatomik konumunu inceleyen pek çok araştırma yapılmış ve maksiller kanin dişlerin gömülü kalma ihtimalinin daha fazla olduğu çeşitli açısız, sektörel, vertikal konumları literatürde bildirilmiştir [14-16]. Bu yaklaşıma benzer olarak panoramik radyograf üzerinde gömülü kanin dişin anatomik konumunun komşu lateral diş kökünde eksternal rezorpsiyon oluşturma ihtimalinin belirlenmesi de mümkün olabilir. Ancak literatürde panoramik radyograf üzerinde gömülü maksiller kaninlerin anatomik pozisyonu ve komşuluğundaki lateral dişte rezorpsiyon varlığı ilişkisini belirlemeye yönelik bilginiz dâhilinde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple bu çalışmamızın amacı, panoramik radyograflar üzerinde, palatinalde tek taraflı gömülü maksiller kaninin anatomik konum özelliğinin, lateral diş kökü rezorpsiyonuna sebebiyet verme potansiyelini belirlemektir.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 25.02.2021 tarih ve 132 numara ile onaylanmıştır. Ortodonti kliniklerinde tedavi olmak amacı ile gelen ve rutin ortodontik diagnostik kayıtlar sırasında OPG alınması sonrası gömülü kanin dişe sahip olduğu belirlenen bireylerden, gömülü dişin yerinin net olarak belirlenmesi amacıyla ek diagnostik kayıt olarak konik ışınli bilgisayarlı tomografileri (KIBT) alınmaktadır. Bu çalışmanın materyalini Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti kliniğine 2015-2020 yılları arasında tedavi olmak amacı ile gelmiş tek taraflı maksiller gömülü kanin dişe sahip bireylere ait maksiller KIBT kayıtları ve aynı hastaların OPG kayıtları oluşturmuştur.

Çalışmada tek taraflı palatinalde gömülü maksiller kanin dişi olan bireylere ait KIBT radyodiagnostik ve OPG kayıt çifti kullanılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen ve OPG'leri kullanılacak bireylerin (a) tek taraflı palatinalde gömülü kanin dişinin olması, (b) 15 yaş ve üstünde olması, (c) daimi dişlenme döneminde olması, (d) lateral veya santral bölgede diş eksikliğinin olmaması, (e) maksillada anterior bölge dişlerin rotasyona uğramamış olması, (f) KIBT kayıtlarının ve OPG lerin yeterli kalitede olması, (g) sistemik olarak sağlıklı olması, (h) uzun süreli ilaç kullanmış olması (antibiyotik, antioksidan, vitamin, non-steroid antienflamatuar, sempatomimetik vb), (i) herhangi bir sendroma, dudak damak yarığına sahip olmaması istenmiştir. Biasın eliminasyonu için çalışma dizaynı tek körlü ve randomize olarak tasarlanmıştır.

Panoramik radyograflar standart bir dijital panoramik cihazdan (Planmeca, Heksinki, Finland) alınmıştır. Panoramik radyograf kayıtlarının alınması sırasındaki görüntüleme işlemi, 66 kV, 8mA, 16 sn çekim değerlerindedir. Görüntüler Romexis (Planmeca Romexis 3.2.0.R, Helsingi, Finland) yazılım programında oluşturulmuştur. Görüntüler JPEG dosyaları (Joint Photographic Experts Group) olarak dışa aktarılmıştır. Her hastanın KIBT kayıtlarının alınması sırasında görüntüleme işlemi Planmeca ProMax 3D Mid cihazında (Planmeca ProMax 3D Mid, Helsingi, Finland), 90 kV, 10 mA, 14 sn çekim değerlerinde, 160x60 mm veya 160x100 mm FOV alanlarında elde edilmiştir. Görüntüler Romexis (Planmeca Romexis 3.2.0.R, Helsingi, Finland) yazılım programında oluşturulmuştur. Tüm veri setleri DICOM dosyaları olarak dışa aktarılmıştır. (Digital Imaging and Communications in Medicine standard-Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim standardı).

Aynı hastaya ait olan 2 farklı diagnostik kayıt birbiriyle eşlenmiş, her bir hastaya ait KIBT kayıtları değerlendirilmiş, rotasyonlu ve midalveolus konumlu gömülü kanin dişlere ait radyodiagnostik kayıt çiftleri çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için uygun olan kayıt çiftlerinde KIBT kayıtları değerlendirilmiş ve KIBT kayıtlarında tek taraflı palatinalde maksiller kanin dişe komşu lateral dişte kök rezorpsiyon durumu incelenmiştir. Maksiller lateral diş kök rezorpsiyonu durumu KIBT üzerinde saptandıktan sonra çalışma grupları oluşturulmuştur. Çalışma, belirlenen kriterlere uygun tek taraflı palatinalde maksiller kanin gömülülüğüne sahip yaş ortalaması 23,81±6,59 yıl olan 31 kadın, 16 erkek toplam 47 hastanın panoramik radyografları üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen materyal,

gömülü maksiller kanin diş komşu lateral dişte rezorpsiyonu olan 24 birey ve lateral dişte rezorpsiyonu olmayan 23 birey olarak iki gruba ayrılmıştır [Tablo 1].

KIBT kayıtlarında her bir hastaya ait komşu lateral diş rezorpsiyon durumu oral diağnoz ve radyoloji uzmanı tarafından literatüre uygun olarak belirlenmiş [3] ve sadece kendisinin bileceği şekilde kaydedilmiştir. Çalışmada toplam 47 bireye ait gömülü maksiller kanin diş anatomik konumu değerlendirilmiştir. Panoramik radyograflarda gömülü kanin anatomik pozisyonu, değerlendirme yapılacak her bir metodun, metod değerlendirme kriterlerine göre ortodonti uzmanı (E.A.) tarafından Romexis yazılımı Planmeca Romexis 3.2.0.R, Helsinki, Finland) kullanılarak sayısallaştırılmış bir panoramik radyografda bilgisayar destekli olarak ölçülmüş, cetvel ve açı ölçer kullanılarak kategorize edilmiş, frekansları belirlenmiştir [Tablo 1]. OPG'ler değerlendirilirken, kullanılan bilgisayar ve karanlık oda ortam şartları aynı olacak şekilde ayarlanmıştır. Panoramik radyografiler değerlendirilirken değerlendiren kişiye KIBT ile belirlenmiş komşu lateral diş rezorpsiyon durumu hakkında bilgi verilmemiştir. Kesin ölçüm sonuçları için her bir ölçüm üç kez yapılmış ve ortalama değer kabul edilmiştir.

Panoramik radyograflarda gömülü kanin diş anatomik pozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler a) sektör belirleme [16] b) kanin kronunun vertikal pozisyonu [15] c) gömülü maksiller kaninin oklüzyon düzlemi ile yaptığı açı [14] d) kanin folikül genişliği ölçümüdür [17]. [Şekil 1]

Çalışmada yer alan tek taraflı palatinal gömülü kaninin 4 farklı metoda göre frekans dağılımları belirlenmiş, anatomik konumu ve komşu lateral diş rezorpsiyon durumu ile ilişkisi istatistiksel analiz ile hesaplanarak irdelenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı ölçüler ortalama \pm SS ve frekans (yüzde oranı) şeklinde sunulmuştur. Ölçümlere ait sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile gerçekleştirilip değişkenlerin dağılımının normal olduğuna karar verilmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırması için Student t-testi, ancak çoklu grup karşılaştırmaları için grup gözlem değerleri düşük olduğu için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Pearson ki-kare, sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Pearson korelasyon analizleri uygulanmıştır. Rezorbe grupları arasında anlamlı bulunan faktörlerin etki düzeylerinin belirlenmesi için univariate lojistik regresyon uygulanmış, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmanın güç analizi GPower programı ile gerçekleştirilmiştir. Tek yönlü bağımsız grup t testi için pilot çalışmalarda elde edilen gömülü kanin dişin oklüzyon düzlemi ile yaptığı açı olan oklüzal açı ve folikül genişliği değerleri kullanılarak etki büyüklükleri elde edilmiştir. Oklüzal açığa ait etki büyüklüğü değeri 0,82 bulunduğundan %80 güç ve % hata değeri için rezorbe olan ve olmayan hastalar için minimum örneklem büyüklüğü $n=20$ olarak hesaplanmıştır. Çalışma süresi içerisinde toplam 47 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

3. Bulgular

Lateral dişi sağlıklı olan ($n=23$), ve rezorbe olan ($n=24$) toplam 47 tek taraflı palatinalde gömülü kanini olan hasta ile çalışma verileri elde edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu kız (%66; $n=31$) olurken hastaların yaş ortalaması $23,81\pm 6,59$ yıl olarak belirlenmiştir. Tüm vakalar göz önüne alındığında kız hastaların yaşı biraz daha büyük olmakla birlikte lateral dişi sağlıklı ve rezorbe grupta cinsiyetler arasında yaş farkı anlamlı bulunmamıştır ($p=0,613$) (Tablo 1).

Vakaların gömülü kanin dişlerinin vertikal pozisyonları göz önüne alındığında lateral dişi sağlıklı grupta büyük oranda (%78,3, 18 birey) koronal, %13 oranında (3 birey) orta üçlü ve %8,7 oranında (2 birey) apikal olarak belirlenmiştir. Lateral dişi rezorbe grupta da büyük oranda (%54,2 13 birey) koronal, %37,5 oranında (9 birey) orta üçlü ve %8,3 oranında (2 birey) apikal olarak belirlenmiştir. Bu veriler istatistik olarak benzerdir ($p=0,211$) (Tablo 1).

Vakaların gömülü kanin dişlerinin bulunduğu sektör değerlendirildiğinde, lateral dişi sağlıklı grupta bulunan vakaların gömülü kanin dişi en çok %30,4 5. sektörde (santral keser orta hattı ve santral mezialli arasındaki bölge) [şekil 1] yer almaktadır. Lateral dişi rezorbe grupta bulunan vakaların gömülü kanin dişi ise en çok %33,0 2. sektörde (lateral keser dişin distal kontakt noktası ile lateral keser uzun aksı arasındaki bölge) yer almaktadır. Tüm sektörlerdeki dağılım, lateral dişi sağlıklı ve rezorbe gruplarda istatistik olarak benzerdir ($p=0,814$) (Tablo 1).

Lateral dişi sağlıklı olan vakaların gömülü kanin dişinin oklüzal düzlem ile yaptığı oklüzal açđ ortalaması $42.79 \pm 9,13^\circ$ olurken, lateral dişi rezorbe olan vakaların gömülü kanin dişinin oklüzal düzlem ile yaptığı oklüzal açđ ortalaması $55.88 \pm 12.22^\circ$ olmuştur. Oklüzal açđ değerleri, rezorbe olan hasta grubunda daha yüksektir. Bu fark istatistik olarak önemlidir ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Lateral dişi sağlıklı olan vakaların gömülü kanin folikül genişliği $1,33 \pm 0,53$ cm, lateral dişi rezorbe olan vakaların gömülü kanin folikül genişliği $0,91 \pm 0,31$ cm' dir. Folikül genişliği değerleri rezorbe olan hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Lateral dişi sağlıklı ve rezorbe olan vakaların gömülü kanin folikül genişliği farkı istatistik olarak önemlidir ($p = 0,008$) (Tablo 2).

Rezorbe olan ve olmayan grup ayrıntısında hastaların ölçümleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Rezorbe olan hasta grubunda yaş ile oklüzal açđ arasında ($r = 0,449$; $p = 0,028$) pozitif yönlü; yaş ile folikül genişliği arasında ($r = 0,529$; $p = 0,008$) negatif yönlü anlamlı korelasyon gözlenmiştir (Tablo 3).

Lateral dişinde rezorpsiyon olmama durumu referans kabul edilerek, lateral dişinde rezorpsiyon olma durumu üzerinde oklüzal düzlem ile açđ, folikül genişliği ve hastanın yaşının etki düzeyleri hesaplanmıştır. Değişkenlerin tamamı rezorpsiyon oluşması üzerinde anlamlı etkiye sahip bulunmuştur. Oklüzal düzlem ile olan açđnın artışı rezorpsiyon oluşmasını 1,13 kat arttırmaktadır. Yaş, rezorpsiyon olma durumunu 1,38 kat, folikül genişliği ise 8,92 kat azaltma yönünde etkilemiştir (Tablo 4).

Tablo 1 : Lateral dişi rezorpsiyon durumuna göre hastaların demografik ve gömülü kanin durumları

Cinsiyet, gömülü kanin dişin vertikal pozisyonu, sektör karşılaştırması					
		Laterali Sağlıklı Olan (n=23)	Laterali Rezorbe Olan (n=24)	Toplam	
		N (%)	N (%)	N (%)	p
Cinsiyet	<i>Kız</i>	16 (69,6)	15 (62,5)	31 (66,0)	0,613
	<i>Erkek</i>	7 (30,4)	9 (37,5)	16 (34,0)	
Gömülü kanin dişin vertikal pozisyonu	<i>Koronal</i>	18 (78,3)	13 (54,2)	31 (66,0)	0,211
	<i>Orta üçlü</i>	3 (13,0)	9 (37,5)	12 (25,5)	
	<i>Apikal</i>	2 (8,7)	2 (8,3)	4 (8,5)	
Gömülü kanin dişin bulunduğu sektör	<i>s1</i>	4 (17,4)	0 (0)	4 (8,5)	0,814
	<i>s2</i>	3 (13,0)	8 (33,0)	11 (23,4)	
	<i>s3</i>	3 (13,0)	5 (20,83)	8 (17,0)	
	<i>s4</i>	6 (26,1)	4 (16,66)	10 (21,3)	
	<i>s5</i>	7 (30,4)	7 (29,2)	14 (29,8)	

Tablo 2 : Lateral diş rezorpsiyon durumuna göre hastaların demografik ve klinik zellikleri

Yaş, oklüzal düzlem ile aı, folikül genişliği karşılaştırması				
		Laterali Sağlıklı olan (n=23)	Laterali olan (n=24)	Rezorbe
		N (%)	N (%)	p
Ortalama±SS				
Yaş	yıl	25,55±6,14	22,07±6,68	0,061
Oklüzal düzlem ile aı	°	42,79±9,13	55,88±12,22	<0,001*
Folikül genişliği	cm	1,33±0,53	0,91±0,31	0,008*

Tablo 3 : Lateral diş rezorpsiyon gruplarına göre hastaların özellikleri arasındaki ilişkiler

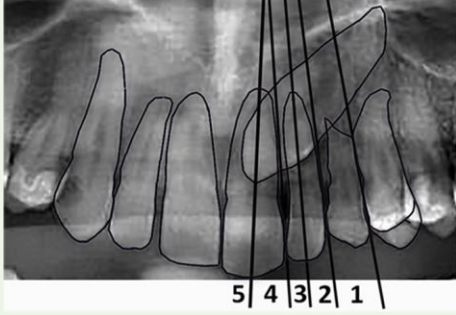
Rezorbe olmayan ve olan gruplardaki yaş, oklüzal düzlem ile aı, folikül genişliği karşılaştırılması			
Rezorbe olmayan		Oklüzal düzlem ile aı	Folikül genişliği
Yaş	r	-0,309	-0,442
	p	0,133	0,027*
Oklüzal düzlem ile aı	r		-0,083
	p		0,693
Rezorbe olan			
Yaş	r	0,074	-0,331
	p	0,726	0,106
Oklüzal düzlem ile aı	r		0,082
	p		0,698

Tablo 4 : Rezorbe olma üzerine etki eden faktörlerin lojistik regresyon modeli

Rezorbe olmayan grup referans alınarak oklüzal düzlem ile aı, folikül genişliği, yaş karşılaştırılması				
	Beta	p	OR	95% CI
Oklüzal düzlem ile aı	0,129	0,037*	1,137	1,008-1,284
Folikül genişliği	-2,192	0,031*	0,112 (8,928)	0,015-0,815
Yaş	-0,327	0,014*	0,721 (1,386)	0,555-0,937
Model	-2LL=27,225	R ² Nagelkerke=0,738	Sınıflandırma doğruluğu %83	Omnibus X ² =37,909; P<0,001

a) Sektör

Maksiller gömülü kanin dişin insizal kenarının bulunduğu sektör belirlenir.



- 1; süt kanin dişin bulunduğu ve lateral keser dişin distalinde kalan bölge
- 2; lateral keser dişin distal kontakt noktasından çizilen doğru ile lateral keserin uzun aksı arasında kalan bölge
- 3; lateral keser dişin uzun aksı ile lateral keser dişin mezial kontakt noktasından çizilen doğru arasında kalan bölge
- 4; santral keser dişin distal kontakt noktasından çizilen doğru ile santral keserin uzun aksı arasında kalan bölge
- 5; santral keser dişin uzun aksı ile mezial kontakt noktasından çizilen doğru arasındaki bölge

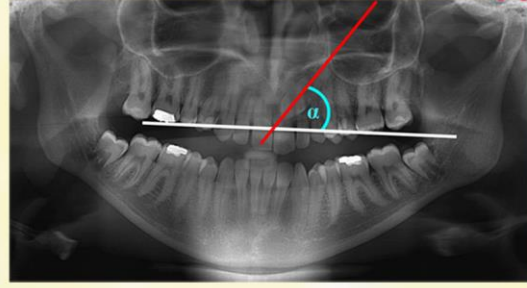
b) Folikül Genişliği

Gömülü dişin folikülünün en geniş olduğu yer milimetrik olarak ölçülür.



Sarı ok folikül genişliğini göstermektedir.

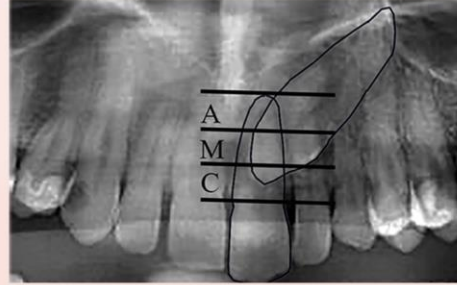
c) Oklüzal düzlem açısı



Açı ölçümü

Sağ ve sol maksiller birinci molanın meziobukkal tüberkülleri OPG üzerinde bir çizgi ile birleştirilerek oklüzal düzlem oluşturulur. Maksiller gömülü kaninin uzun aksından geçen doğru ve oklüzal düzlem arasında kalan distal açı gömülü kanin dişin eğimi (α) olarak kaydedilir.

d) Vertikal pozisyon



OPG üzerinde lateral kesici diş köküntünün boyu referans alınarak üç eşit bölgeye ayrılır ve gömülü üst kanin dişin kronunun yerleşimi belirlenir.

- A: Koronal Bölge; Lateral kesici dişin sementogingival birleşiminden, ortasına kadar olan alandır.
M; Orta üçlü Bölge; Lateral kesici diş köküntünün orta bölgesini ifade eder.
C; Apikal Bölge; Lateral kesici diş köküntünün apikal üçte biri üzerinde bulunan alanı ifade etmektedir.

Şekil 1: Maksiller gömülü kanin dişe komşu lateral dişin rezorpsiyon potansiyelini belirlemek için kullanılan yöntemler

4. Tartışma ve Sonuç

Maksiller kaninler üçüncü azı dişleri göz ardı edildiğinde son süren dişlerdir ve çene gelişiminin tamamlanmasına yakın süreçte oklüzal düzleme ulaşırlar. Maksiller kanin, lateral keser kökünün distal tarafından sürerken, dikleşerek oklüzal düzleme ulaşır. Lateral keser dişin kökü maksiller kaninin sürmesi sırasında (11-12 yaş), sürme rehberliği yaparken, kanin diş, lateral kökünü rezorbe etmeden ilerler.

Karışık dişlenme döneminde olan, maksiller kanin dişleri henüz sürmemiş ve 10 yaşından büyük bireylerde, maksiller kesici dişlerde olası kök rezorpsiyonunun önüne geçilmesi için radyografik inceleme önerilir. Primer tanı aracı olan iki boyutlu (2B) radyografiler, ağız içi dokuların değerlendirilmesi ve tedavi planlaması için yaygın olarak kullanılır. Ancak, 2B radyografik görüntüleme teknikleri, köklerin bukkal ve lingualinde var olabilecek rezorbe alanların incelenmesine izin vermediğinden, gömülü maksiller kaninlerin sebep olduğu kesici kök rezorpsiyonunun değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır [10]. Bu nedenle gömülü kanin dişlerin konumunu ve kök rezorpsiyonunu belirlemede üç boyutlu görüntüleme tekniklerinden KIBT doğru tanı için sıklıkla tercih edilebilir [18]. Ancak genelde maliyet ve radyasyon dozu düşünülünce panoramik radyografiler gibi

rutinde kullanımları uygun değildir. Kullanımlarının azaltılması için doğru teşhis aracı olarak 2B radyografilerden en yüksek seviyede faydalanmak gereklidir. Bu sebeple bu çalışmada gömülü maksiller kaninin lateral diş kökü rezorpsiyonuna sebebiyet verme potansiyeli panoramik radyograflar üzerinde değerlendirilmiş ve doğruluğu KIBT ile karşılaştırılmıştır.

Gömülü kaninler ile ilişkili keser rezorpsiyonunu araştıran az sayıda çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda, bukkale veya palatinalde yer değiştirmiş farklı konumdaki gömülü kaninler ile ilişkili kesici kök rezorpsiyonu farklı parametrelerde incelenmiştir [11,19,20]. Palatinalde ve bukkalde gömülü maksiller kanin dişlerin kesici dişlerde kök rezorpsiyonu oluşturma ihtimali birbirinden farklıdır [20,21]. Ek olarak literatürde ektopik erüpsiyon gösteren gömülü kanin dişlerin çoğunluğunun palatinal pozisyonda yer aldığı bildirilmiştir [11,20]. Bu sebeple bu çalışmada yalnızca palatinalde yer değiştirmiş gömülü kaninlere sahip vakaların OPG'leri incelenmiştir.

Önceki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada yer alan gömülü kanin dişlere sahip bireylerin erkek kadın oranı yaklaşık $\frac{1}{2}$ 'dir [5,11]. Gömülü kanin dişlerin daha çok kadınlarda görülmesinin sebebi erkeklerin kraniyofasiyal yapılarının kadınlara oranla daha geniş olması sebebiyle maksiller kanin dişin sürme olasılığının daha fazla olması [22] ve genetik [11] olarak belirtilmiştir. Erkeklerle nazaran kadınların ortodonti kliniklerine başvurma sıklığının fazla olması ve gömülü kanin dişin daha çok kadında tespiti de bu oranın kadın lehine artışının sebebi olabilir [23]. Ancak Zilberman ve arkadaşları, gömülü kanin varlığının farklı popülasyonlarda farklı cinsiyet oranları gösterebileceğini bildirmektedir [24]. Ne kadar palatinalde gömülü maksiller kanin görülme sıklığı bu çalışmada kadında daha yüksek olsa da, çalışmamızda gömülü kaninin komşuluğundaki lateral dişte rezorpsiyon görülme sıklığı kadın ve erkekte benzer olduğu bulunmuştur. Bu sonuç literatür ile uyumludur [11].

Bu çalışmada lateral dişi rezorbe gruptaki hastaların yaşı, lateral dişi sağlıklı olan vaka grubuna göre sayısal olarak daha küçüktür ancak lateral dişteki rezorpsiyon ile yaş arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç, daha önceki çalışmalarla da tutarlıdır [11,25].

Çalışmada yer alan tüm gömülü kanin dişlerin sektör dağılımı göz önüne alındığında, %29,8 oranında (14 vaka) 5. sektörde (santral keser dişin uzun aksı ile mezial kontakt noktasından çizilen doğru arasındaki bölge), %21,3 (10 vaka) 4. sektörde (santral keser dişin distal kontakt noktasından çizilen doğru ile santral keserin uzun aksı arasında kalan bölge), %17 (8 vaka) 3. sektörde (lateral keser dişin uzun aksı ile lateral keser dişin mezial kontakt noktasından çizilen doğru arasında kalan bölge) pozisyonlanmıştır. Lateral rezorpsiyonu gözlenen vaka grubunda ise gömülü kanin diş en çok 2. sektörde görülmüştür, bunu sırası ile 3. ve 5. sektör izlemektedir. Lateral dişi sağlıklı vaka grubunda gömülü kanin diş en çok 5. sektörde görülmüştür, bunu sırası ile 4. ve 2. sektör izlemiştir ancak rezorpsiyon durumuna göre kanin dişin bulunduğu sektörler arasında istatistik anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$, Tablo 1). Bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olarak Ericson ve Kuroi, sektör 3, 4 ve 5'te bulunan gömülü kanin dişlerinin keser dişlerdeki kök rezorpsiyonunun %65'ini oluşturduğunu [26], Lindauer ise gömülü kanin dişlerin %41,5'inin sektör 3, 4 ve 5'te olduğunu belirtmiştir [27]. Gömülü kanin dişlerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da bu dişlerin %48,6'sının sektör 3, 4 ve 5 'de bulunduğunu bildirmiştir [28]. Yapılan çalışmalarda gömülü kanin dişlerin panoramik radyograflardaki meziodistal konumu, tedavi süresi ve yapılan tedavi planlaması ile anlamlı bir bağlantı göstermektedir [29,30]. Bu çalışmaya sadece lateral dişte rezorpsiyon görülen vakalar dahil edildiğinden ve genel literatürde santral ve lateral rezorpsiyonu olan vakalar beraberce değerlendirildiğinden, bizim çalışmamızda öne çıkan sektörler 2. ve 3. sektörler olmuştur. Lateral dişte kök rezorpsiyonu olasılığının artışı açısından panoramik radyografide gömülü maksiller kanin diş sektör 2 ve 3'te bulunan vakalardan özellikle KIBT alınması düşünülmelidir.

Çalışmada yer alan tüm gömülü kanin dişler vertikal pozisyon dağılımına göre, %66 oranında (31 vaka) koronal bölgede, %25,5 (12 vaka) orta üçlü bölgede, %8,5 (4 vaka) apikal bölgede pozisyonlanmıştır. Ancak lateral dişi rezorbe olan ve olmayan hastalar arasında istatistik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$, Tablo 1). Bu çalışmada sayısal olarak sağlıklı lateral dişlerin bulunduğu grupta gömülü kanin dişin daha çok koronal bölgede yer aldığı görülmektedir. Diğer taraftan vertikal olarak orta üçlüde yer alan gömülü kanin dişler daha çok rezorbe lateral dişlerin bulunduğu grupta yer almaktadır ve sayısı gömülü kanin diş orta üçlüde yer alan sağlıklı lateral dişlerin bulunduğu grubun yaklaşık üç katıdır. Lateral rezorpsiyonu durumunda gömülü kanin dişlerin orta üçlüde bulunmasının sayısal olarak daha fazla olması, gömülü kaninlerin bu konumda daha çok rezorpsiyon tehlikesi ortaya koyabileceğini göstermektedir. Gömülü kanin dişin koronal bölgede olması ise rezorpsiyon ihtimalini azaltabilir. Literatürdeki çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde

gömülü kanin dişin en fazla keser dişteki rezorpsiyonunun orta üçteki kısmında (%50) konumlandığı gösterilmiştir [26,31].

Bu çalışma sonuçlarına göre oklüzal düzleme daha dik konumlanan maksiller gömülü kanin dişin ($\alpha=55,88\pm 12,22$) komşuluğundaki lateral dişi rezorbe etme potansiyeli, daha yatay konumlanan ($\alpha=42,79\pm 9,13$) kanine göre fazladır ve bu istatistik olarak anlamlıdır (Tablo 2). Gömülü maksiller kanin sürme sırasında oklüzal düzleme yaklaşırken dikleşmektedir. Bu çalışmada komşu lateral dişi rezorbe eden gömülü kanin dişlerin sürdüğü göz önüne alındığında, OPG' de maksiller gömülü kanin dişin oklüzal düzleme göre açısının artışı, gömülü kanin dişin sürmek için lateral dişte rezorpsiyona sebep olduğunun habercisidir ve KIBT ile kontrol edilmesini gerektirir (Tablo 4) [2]. Çalışma bulgularımız, gömülü kaninlerin oklüzal açısının artışı ve rehberlik teorisini doğrulamaktadır [32]. Literatürde OPG üzerinde oklüzal düzlem açısının lateral dişteki rezorpsiyona etkisini inceleyen bilginiz dahilinde bir çalışma yoktur. Ancak lateral diş rezorpsiyonunu CBCT üzerinde değerlendiren bir çalışmada oklüzal düzlem açısı ile rezorpsiyon arasında bir ilişki bulunmamıştır [2]. Ölçüm tekniği ve farklı film yöntemlerinin kullanılmış olması bu farkın görülmesine sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda rezorbe gruptaki gömülü kanin dişin folikül genişliği, lateral dişi rezorbe olmayan gruptaki gömülü kanin dişin folikül genişliğinden istatistik olarak daha dar bulunmuştur (Tablo 4). Kistik formasyonlar gömülü kalmış dişlerde sıklıkla görülür ve dişin sürmesinin engellenmesi kistik oluşumları ortaya çıkartabilir [16]. Gömülü kanin dişin lateral dişi rezorbe ederek sürmesi bu kistik formasyonun düzelmesi, diş folikülünün sağlıklı duruma dönmesini ve folikül genişliğinin normal sınırlara düşmesini veya kistik formasyonun hiç oluşmamasını sağlamış olabilir. Bu durum çalışmamız sonuçlarında yer alan rezorbe gruptaki gömülü kanin dişin folikül genişliğinin daha dar olmasını açıklayabilir. Sonuçlarımız doğrultusunda literatürdeki bir çalışmada keser dişteki rezorpsiyonun sebebi olarak, keser dişe gömülü kanin diş tarafından doğrudan gelen basınçtan kaynaklı olabileceği belirtilmiştir [33]. Yapılan bir çalışmada lateralde kök rezorpsiyonu olan bireylerin gömülü kanin dişlerinde genişlemiş folikül insidansı %18 iken, lateral dişinde kök rezorpsiyonu görülmeyen bireylerin gömülü kanin dişlerinde genişlemiş folikül insidansı %22 olarak belirtilmiştir [34]. Bu fark istatistik olarak anlamlı olmasa da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Buna zıt olarak lateral diş kök rezorpsiyonu ve komşu gömülü kanin diş folikülü genişliğinin birbiriyle ilişkili olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur [4,5]. Ölçüm sırasında kullanılan hastalardan alınan radyograflerin çekim tekniklerinin farklı olması bu farklı sonuçlara sebebiyet vermiş olabilir.

Bu çalışmada kriterlere uygun vaka sayısının az olması, çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş aralığının geniş olması, vakaların gömülü kanin dişlerinin sağ veya sol tarafta eşit sayıda olmaması bu çalışmanın limitasyonlarıdır. İleride yapılacak çalışmalarda daha fazla sayıda vaka yer alması ve vakaların dahil olacağı kriterlerin daha dar aralıkta sınırlandırılması, çalışma sonuçlarının duyarlılığını arttıracaktır.

Panoramik radyografların daha etkin şekilde kullanılabilmesi ile sürmesi gecikmiş ya da gömülü kalmış maksiller kanin dişe komşu lateral dişte rezorpsiyon olma ihtimali, gömülü kanin dişin oklüzal düzlem açısı, folikül genişliği ölçümleri ile belirlenebilir. Panoramik radyograftan yapılan teşhis ile rezorpsiyon potansiyeli belirlenerek, sadece potansiyel olan vakalardan KIBT alınır, diğer hastalara verilen radyasyon dozu azaltılmış, pahalı ve daha komplike teşhis yöntemlerine gereksinim azaltılmış olur. KIBT, kök rezorpsiyonu şüphesi olduğu durumlarda gömülü maksiller kanin dişin komşu diş yapıları ile olan ilişkisinin doğru teşhisi amacıyla tercih edilir.

Palatinalde gömülü maksiller gömülü kanin dişler, kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla gözlenmiştir. Cinsiyetlere göre kanine komşu lateral dişte rezorpsiyon görülme sıklığı eşittir.

Rezorbe olan hasta grubunda yaş ile oklüzal açı arasında pozitif yönlü, yaş ile folikül genişliği arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Teşhis edilmiş palatinalde konumlanan maksiller kanin gömülü olduğunda, kanin dişin yaş arttıkça dikleşmesi (oklüzal açı artışı) ve gömülü kanin folikül genişliğinin dar olması, gömülü kanine komşu lateral diş kökünde rezorpsiyon varlığına işaret eder.

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] Bedoya MM, Park JH. A review of the diagnosis and management of impacted maxillary canines. J Am Dent Assoc 2009;140(12):1485-1493.
- [2] Alqerban A, Jacobs R, Lambrechts P, Loozen G, Willems G. Root resorption of the maxillary lateral incisor caused by impacted canine: a literature review. Clin Oral Investig 2009;Sep;13(3):247-55.
- [3] Alemam AA, Abu Alhaja ES, Mortaja K, AlTawachi A. Incisor root resorption associated with palatally displaced maxillary canines: Analysis and prediction using discriminant function analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2020;157(1):80-90.
- [4] Guarnieri R, Cavallini C, Vernucci R, Vichi M, Leonardi R, Barbato E. Impacted maxillary canines and root resorption of adjacent teeth: A retrospective observational study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016;21(6):e743-e750.
- [5] Ericson S, Kurol J. Incisor resorption caused by maxillary cuspids. A radiographic study. Angle Orthod. 1987;57(4): 332-46.
- [6] Shaw B M, Schneider SS, Zeger J. Surgical management of ankylosed impacted maxillary canines. J Am Dent Assoc. 1981;102(4):497-500.
- [7] Bjerklin K, Ericson. How a computerized tomography examination changed the treatment plans of 80 children with retained and ectopically positioned maxillary canines. Angle Orthodontist. 2006;76: 43–51.
- [8] Ericson S, Kurol J. Early treatment of palatally erupting maxillary canines by extraction of the primary canines. Eur J Orthod. 1988;10(4): 283-295.
- [9] Southall PJ, Gravely JF. Radiographic localization of unerupted teeth in the anterior part of the maxilla: a survey of methods currently employed. Br J Orthod. 1987;14(4):235-42.
- [10] Tsolakis AI, Kalavritinos M, Bitsanis E, Sanoudos M, Benetou V, Alexiou K. Reliability of different radiographic methods for the localization of displaced maxillary canines. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018;153(2):308-14.
- [11] Ericson S, Kurol PJ. Resorption of incisors after ectopic eruption of maxillary canines: a CT study. Angle Orthod. 2000;70(6): 415-23.
- [12] Dağsuyu İM, Kahraman F, Okşayan R. Three-dimensional evaluation of angular, linear, and resorption features of maxillary impacted canines on cone-beam computed tomography. Oral Radiol. 2018;34(1): 66-72.
- [13] Karatas OH, Toy E. Three-dimensional imaging techniques: A literature review. Eur J Dent. 2014;8(1):132-140.
- [14] Katsnelson A, Flick WG, Susarla S, Tartakovsky JV, Miloro M. Use of panoramic x-ray to determine position of impacted maxillary canines. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:996–1000.
- [15] Chaushu S, Chaushu G, Becker A. The use of panoramic radiographs to localize displaced maxillary canines. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88(4):511-6.
- [16] Jung YH, Liang H, Benson BW, Flint DJ, Cho BH. The assessment of impacted maxillary canine position with panoramic radiography and cone beam CT. Dentomaxillofac Radiol. 2012;41(5):356-60.
- [17] Strbac, Georg D. The prevalence of root resorption of maxillary incisors caused by impacted maxillary canines. Clinical Oral Investigations. 2013;17.2: 553-564.

- [18] Rossini G, DDS, Cavallini C, Cassetta M, DDS, Galluccio G, Barbato E. Localization of impacted maxillary canines using cone beam computed tomography. Review of the literature. *Annali di Stomatologia*. 2012;3(1):14-18.
- [19] Yan B, Sun Z, Fields H, Wang L. Maxillary canine impaction increases root resorption risk of adjacent teeth: a problem of physical proximity. *Orthod Fr*. 2015;86:169-79.
- [20] Kök H., Aşık S. Gömülü üst çene kanin dişlerin konik ışıklı bilgisayarlı tomografi ve panoramik radyograf ile değerlendirilmesi: Bir retrospektif çalışma. *Selcuk Dental Journal*. 2020;7(3):396-405.
- [21] Sajnani AK, King NM. Dental anomalies associated with buccally- and palatally-impacted maxillary canines. *J Investig Clin Dent*. 2014;5(3):208-13.
- [22] Litsas G, Acar A. A review of early displaced maxillary canines: etiology, diagnosis and interceptive treatment. *Open Dent J*. 2011;16(5):39-47.
- [23] Al-Zoubi H, Alharbi AA, Ferguson DJ, Zafar MS. Frequency of impacted teeth and categorization of impacted canines: A retrospective radiographic study using orthopantomograms. *Eur J Dent*. 2017;11(1):117-121.
- [24] Zilberman Y, Cohen B, Becker A. Familial trends in palatal canines anomalous lateral incisors and related phenomenon. *Eur J Orthod*. 1990;12:135-9.
- [25] Rimes RJ, Mitchell CN, Willmot DR. Maxillary incisor root resorption in relation to the ectopic canine: a review of 26 patients. *Eur J Orthod*. 1997;19:79–84.
- [26] Ericson S, Kurol J. Resorption of maxillary lateral incisors caused by ectopic eruption of the canines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1988;94:503-13.
- [27] Lindauer SJ, Rubenstein LK, Hang WM, Andersen WC, Isaacson RJ. Canine impaction identified early with panoramic radiographs. *J Am Dent Assoc*. 1992;123:91–92, 95–97.
- [28] Warford JH Jr, Grandhi RK, Tira DE. Prediction of maxillary canine impaction using sectors and angular measurement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2003;124:651–655.
- [29] Stewart JA, Heo G, Glover KE, Williamson PC, Lam EW, Major PW. Factors that relate to treatment duration for patients with palatally impacted maxillary canines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001;119:216–225.
- [30] Olive RJ. Factors influencing the non-surgical eruption of palatally impacted canines. *Aust Orthod J*. 2005;21:95–101.
- [31] Yılmaz, H. Impacted maxillary canines and their relationship with lateral incisor resorption: A cone beam computed tomography (CBCT) study. *Australasian Orthodontic Journal*. 2020;36(2):160-167.
- [32] Becker A. *The orthodontic treatment of impacted teeth*. 3rd ed. Wiley- Blackwell. 2012;212-7.
- [33] Ericson S, Bjerklin K, Falahat B. Does the canine dental follicle cause resorption of permanent incisor roots? A computed tomographic study of erupting maxillary canines. *Angle Orthodontist*. 2001;72:95–104.
- [34] Kalavritinos M, Benetou V, Bitsanis E. Incidence of incisor root resorption associated with the position of the impacted maxillary canines: A cone-beam computed tomographic study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2020;157(1):73-79.

Ulusal Alan Yazında Hemşirelik Öğrencilerinde İşbirlikli Öğrenme Yöntemlerinin Kullanımı: Sistemik Derleme

The Use of Cooperative Learning Methods in Nursing Students in The National Literature: A Systematic Review

Esin ÇETİNKAYA USLUSOY ^{1*}, Seda ERSOY ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Bu sistemik derleme çalışması, yenilikçi bir yaklaşım olan işbirlikli öğrenme yöntemlerinin hemşirelik eğitiminde kullanımını incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal-Metot: Literatür taraması Google Akademik, Dergipark, YÖK Ulusal Tez Merkezi ve ULAKBİM TR Dizin veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Anahtar kelimelerin seçimi için PICOS (Population, Intervention, Compare, Outcome, Study Design) dikkate alınmıştır ve anahtar kelimelerinin çeşitli Türkçe kombinasyonları kullanılmıştır. Çalışmaya Ocak 2010-Şubat 2021 yılları arasında yayınlanmış randomize, non-randomize kontrollü ve tanımlayıcı araştırma desenlerindeki tam metin makaleler ve tezler dahil edilmiştir.

Bulgular: Tarama sonucunda 688 makaleye ulaşılmıştır. Veri tabanlarından elde edilen tekrarlı makaleler araştırmadan çıkarılmıştır. Başlık, özet ve tam metin elemesinden sonra kalan çalışmaların dahil edilme kriterlerine uygunluğu değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda tüm kriterlere uyan 5 makale olduğu saptanmıştır. Bu makalelerde işbirlikli öğrenme yöntemlerinden biri olan Jigsaw tekniğinin geleneksel yöntemlere göre öğrencilerin akademik başarısını, bilgilerinin kalıcılığını ve psikomotor beceri düzeylerini arttırmada etkili bir öğretim yöntemi olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda standardize hasta uygulamasında kullanılan işbirlikli öğrenme yöntemi ile birlikte öğrencilerin bilgi ve beceri düzeylerinin arttığı ve kaygı düzeylerinin ise azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. İşbirlikli öğrenme yöntemlerinden bir diğeri olan Ters Yüz Öğrenme modelinin öğrencilerdeki güdülenme duygusu, öğrenme stratejilerinin kullanımı ve öğrencilerin akademik başarılarını geliştiren bir öğrenme yöntemi olduğu sonucu bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak işbirlikli öğrenme yöntemlerinin hemşirelik eğitiminde çeşitli yararlarının olduğu görülmek ile birlikte bu konuyla ilgili ülkemizde yeterli sayıda çalışma olmadığı ve hemşirelik çalışmalarının artırılması gerektiği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: işbirlikli öğrenme, öğrenci hemşire, hemşirelik eğitimi

Alınış / Received: 24.09.20201 Kabul / Accepted: 12.04.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objective: This systematic review study was conducted to examine the use of cooperative learning methods, which is an innovative approach, in nursing education.

Material and Method: Literature search was carried out in national databases. PICOS was taken into consideration for the selection of keywords and various Turkish combinations of keywords were used. Full-text articles in randomized, non-randomized controlled and descriptive research designs published between January 2010 and February 2021 were included in the study.

Results: As a result of the search, 688 articles were reached. Repetitive articles obtained from databases were excluded from the study. After the title, abstract and full text elimination, the remaining studies were evaluated for compliance with the inclusion criteria. As a result of the evaluations, it was determined that there were 5 articles that met all the criteria. In these articles, it was determined that the Jigsaw technique, which is one of the cooperative learning methods, is an effective teaching method in increasing the academic success, permanence of knowledge and psychomotor skill levels of the students compared to the traditional method. At the same time, with the cooperative learning method used in standardized patient practice, it was concluded that the knowledge and skill levels of the students increased and their anxiety levels decreased. It was found that the Flipped Learning model, which is another cooperative learning method, is a learning method that improves students' sense of motivation, the use of learning strategies, and students' academic success.

Conclusion: As a result, although it is seen that cooperative learning methods have various benefits in nursing education, it is suggested that there are not enough studies on this subject in our country and that nursing studies should be increased.

Keywords: Cooperative learning, student nurse, nursing education



1. Giriş

Artan sağlık bakımı istekleri ve farklılaşan toplumun gereksinimlerini karşılamak amacıyla hemşirelik eğitiminde müfredat ve eğitim sürekli bir şekilde değişmektedir [1]. Hemşirelik eğitimi sürecinde öğrencilere psikomotor beceriler kazandırıldığı gibi bütüncül bakım verme anlayışı, empatik yaklaşım, işbirliği yapma becerisi ve liderlik becerilerinin kazandırılması da önemli hale gelmiştir. Geleneksel öğrenme ortamı öğrencilerin birlikte çalışmak için daha az fırsata sahip olduğu bir öğretim yöntemidir. Aynı zamanda öğrencilerin kendi öğrenme çıktılarında daha az sorumluluk sahibi olduğu bir yaklaşımdır. Hemşirelik eğitiminde geleneksel öğrenme yöntemlerinin kullanımı öğrencilerin, birbirleri ve diğer sağlık meslek üyeleri ile işbirliği yapabilme sürecini tecrübe etmeden mezun olmalarına neden olmaktadır. Bu yüzden de çalışma hayatında multidisipliner olarak çalışmaları ve ekip içerisinde işbirliği yapmaları beklenen mezunlar, ekip çalışması ve işbirliği yapma konusunda başarısız olmaktadır [2]. Günümüz sağlık bakım sisteminin gerektirdiği değişime açık, sürekli kendini geliştirmeye hazır, yeniliklere ve gelişmelere uyum sağlayabilen, bakım hizmetini kaliteli bir şekilde yürüten hemşirelerin yetiştirilmesi yönünden hemşirelik eğitimi önemli bir yere sahiptir [3]. Hemşirelik eğitiminde lisans boyunca ezberle dayandırılan eğitimden ziyade öğrenciyi aktif olarak öğrenirken öğretme sürecine katılmalarını sağlayacak eğitim programları kullanılması gerekmektedir. Bunlar arasında; gerçek klinik senaryolar, rol-play, simülasyon, standart hasta ve aktif öğrenme yöntemlerinin kullanılması gibi işbirlikli öğrenme yöntemleri bulunmaktadır [1].

Hemşirelik disiplinde öğrenme genellikle hemşirelik öğrencileri arasında işbirliği yoluyla gerçekleşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, işbirlikli öğrenmeyi hemşirelik eğitiminde 1990'ların

sonunda kullanmaya başlayan ilk ülkedir. Hemşirelik araştırmalarında işbirlikli öğrenme toplum sağlığında, epidemiyoloji, patafizyoloji gibi hemşirelik teorik derslerini öğretmek ve öğrenilen bilgilerin kalıcılığını arttırmak için kullanılmıştır [1].

İşbirlikli öğrenme, öğrencilerin eğitim alanlarında ortak bir hedef doğrultusunda küçük gruplara ayrılarak birbirlerinin öğrenmelerini sağlayan, hem kendi hem de akranlarının özgüvenlerini arttıran, iletişim kurma ve sürdürme, problem çözme yeteneğini ve eleştirel düşünme becerilerini geliştiren bir öğretim yöntemi olarak tanımlanmaktadır [4].

İşbirlikli öğrenme yöntemi akademik yönden öğrencilerin; eleştirel düşünme becerilerini, öğrenme sorumluluklarını, problem çözme yeteneklerini, akademik başarılarını, sözlü iletişim becerilerini, öğrenilen bilgilerin kalıcılığını ve yorum yapma becerisini artırır [5-8]. Ayrıca tartışma ortamında öğrencilerin fikirlerini daha kolay ifade etmelerine [5], ortak bir kimlik oluşturmalarına olanak sağlar [6]. Kişiler arası ilişkilerde kişilerin birbirlerine karşı olan sorumluluklarını geliştirir [5] ve empati yaparak olaylara farklı bakış açısıyla bakabilmelerini sağlar [6]. Ayrıca, liderlik becerilerini de artırır. İşbirlikli öğrenme yöntemi psikolojik yönden öğrencilerin; grup içerisinde önemsiz gibi görünen bir katkısı çok önemli bir hale gelerek hem kendilerine hem de takım arkadaşlarına olan saygılarını yükseltir [5]. Öğrencilerin öz-yeterlik inancını artırırken aynı zamanda özgüven kazanmalarına yardımcı olur, motivasyonlarını ve merak duygularını artırır [9]. Ayrıca işbirlikli öğrenme yöntemleri; öğrencilerin akademik başarılarının değerlendirilmesinde alternatif değerlendirme tekniklerinin ve çeşitli imkanların kullanımına fırsat vererek, öğrenci ve öğretmen arasında geri bildirimlerin daha hızlı yapılmasını sağlar [5,6].

İşbirlikli öğrenme yöntemi avantajlara sahip olduğu gibi bazı dezavantajlara da sahiptir. İşbirlikli öğrenme de gruptaki bazı üyeler grup araştırmasına katkıda bulunmayarak gruptaki diğer üyelerin başarısına ortak olabilirler [6]. Gruptaki başarı düzeyi yüksek üyeler; ön plana çıkarak daha fazla iş yapabilir, daha fazla grup çalışmasından yararlanabilir, diğer grup üyelerinin fikirlerine değer vermeyebilir ve başarısız öğrencileri yönetebilir veya baskı yapabilir [6,10,11]. Çalışma ortamı gürültülü olduğu için bu ortamlar öğrenmeyi olumsuz etkileyebilir ve gruptaki iş bölümünün iyi yapılmaması öğrencileri bireysel çalışma eğilimine itebilir [6]. Ayrıca yetenekli öğrenciler gerçek performanslarını sergileyemeyebilir veya özgüveni eksik öğrenciler fikirlerini açıkça söyleyemeyebilir ayrıca öğretmen, bazı gruplarla daha fazla ilgilenirken diğer gruplar öğretmenin kontrolünden çıkabilir [11].

Araştırmanın Amacı

Bu derlemenin amacı, yenilikçi bir yaklaşım olan işbirlikli öğrenme yöntemlerinin hemşirelik eğitiminde kullanımını incelemektir. Bu bağlamda hemşirelik eğitiminde işbirlikli öğrenme yöntemleri ile ilgili çalışmaların gözden geçirilmesi ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçların sistemik bir yöntemle incelenmesi amaçlanmıştır.

Derlemede aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır:

- 1) Türkiye'deki hemşirelik öğrencilerinde hangi işbirlikli öğrenme yöntemleri kullanılmıştır?
- 2) Hemşirelik öğrencilerinde işbirlikli öğrenme yöntemlerinin ne gibi etkileri olmuştur?

2. Materyal ve Metot

1.Araştırma Türü

Bu çalışmanın türü sistematik derleme olup, sistematik derleme protokolünün oluşturulması ve makalenin yazımında PRISMA Bildirimi'nden yararlanılmıştır.

2.Tarama Stratejisi

Anahtar kelimelerin seçimi için PICOS (Population, Intervention, Compare, Outcome, Study Design) dikkate alınmıştır. Anahtar kelimelerin oluşturulmasında çalışmanın amacı ele alınarak işbirlikli öğrenme yönteminin teknikleri ve diğer isimleri üzerinden anahtar kelimeler oluşturulmuştur. Tanımlanan tüm anahtar kelimeler ve terimler seçilen tüm veri tabalarında çeşitli kombinasyonlarla detaylı bir şekilde taranmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırmada kullanılan tarama kombinasyonları

"işbirlikli öğrenme" OR "işbirlikçi öğrenme" OR "birlikte öğrenme" OR "öğrenci takımları-başarı bölümleri tekniği" OR "takım-oyun-turnuva tekniği" OR "takım destekli bireyselleştirme" OR "işbirliğine dayalı birleştirilmiş okuma-kompozisyon" OR "karşılıklı sorgulama" OR "birlikte sorulmuş birlikte öğrenelim tekniği" OR "akademik çelişki tekniği" OR "jigsaw tekniği" OR "kubaşık öğrenme" OR "ters yüz öğrenme"	AND	"hemşirelik eğitimi" OR "hemşirelik öğrencisi" OR "öğrenci hemşire"
---	-----	---

Tarama stratejisi, seçilen kelime grupları ile oluşturulan kombinasyonlar doğrultusunda, belirlenen her bir veri tabanı için ayrı ayrı tarama yapılmıştır.

3.Tarama Yapılan Kaynaklar ve Veri Tabanları

Taramalar için belirlenen anahtar kelimeler doğrultusunda ulusal veri tabanları olan Google Akademik, Dergipark, YÖK Ulusal Tez Merkezi ve ULAKBİM TR Dizin kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Hemşirelikte işbirlikli öğrenme yönteminin son yıllarda giderek önem kazanması nedeniyle çalışma aralığı Ocak 2010-Şubat 2021 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar olarak belirlenmiştir. Araştırmanın ilk basamağı olan veri tabanlarının taranmasında veri tabanlarına erişim üniversite kütüphanesinden uzaktan erişim ile sağlanmıştır. Taramaların kaydedilmesinde EndNote 20 programı kullanılmıştır.

4.Araştırmaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya dahil edilen çalışmaların seçiminde kullanılan kriterler Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Çalışmaların Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

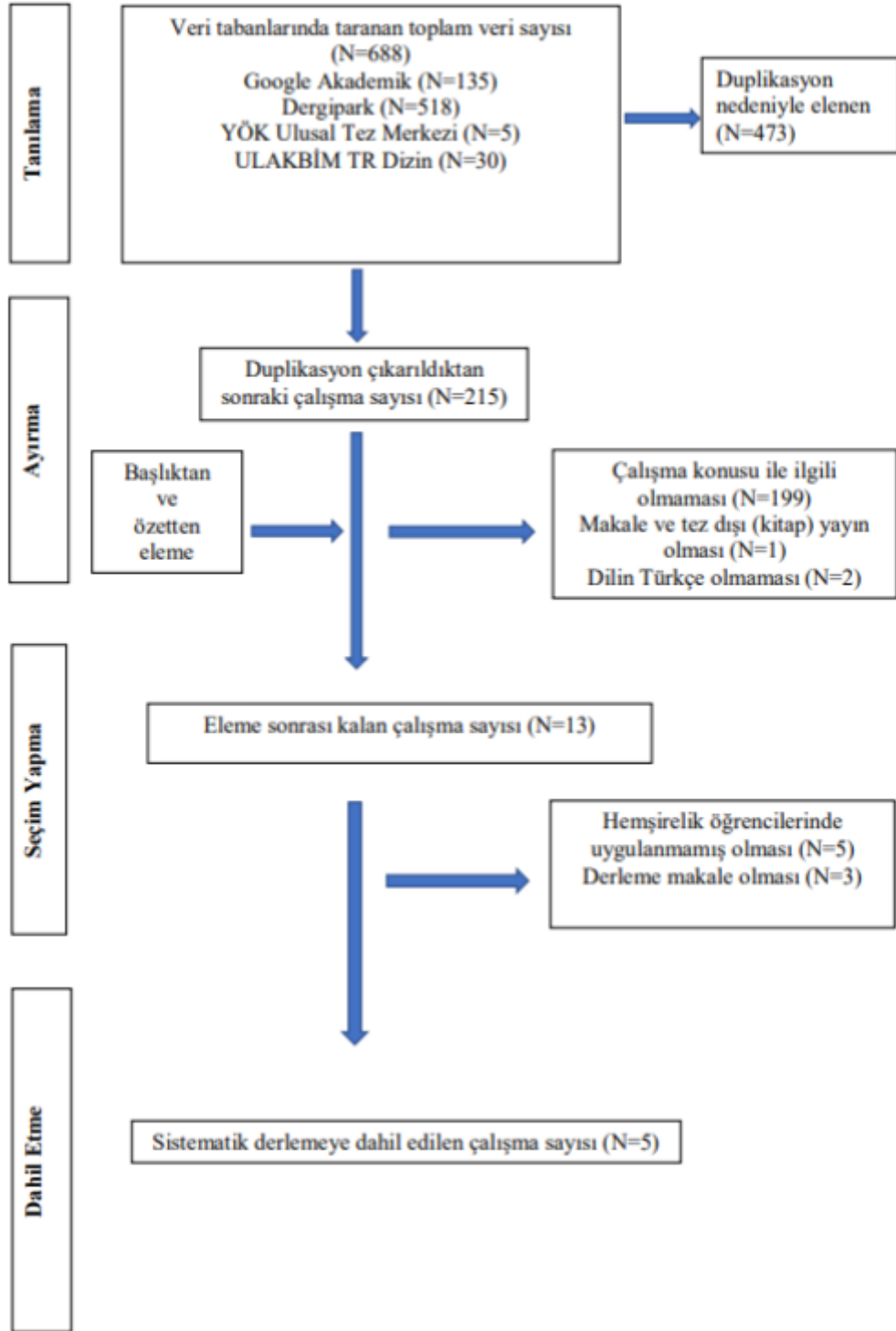
Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Lisans düzeyinde hemşirelik öğrencileri üzerinde yapılan işbirlikli öğrenme yöntemleriyle ilgili çalışmalar	Lisans düzeyinde hemşirelik dışındaki öğrenciler üzerinde yapılan işbirlikli öğrenme yöntemleri ile ilgili çalışmalar
Randomize ve randomize olmayan kontrollü çalışmalar, tanımlayıcı çalışmalar	Protokol, pilot çalışma, bildiriler ve derlemeler
Türkçe dilinde yayınlanmış çalışmalar	Türkçe dışında başka bir dilde yayınlanmış çalışmalar
Ocak 2010- Şubat 2021 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar (makaleler ve tezler)	Ocak 2010 yılından önce yayınlanmış çalışmalar

Konu ile ilgili yayınların taranması veri tabanlarında retrospektif olarak elektronik arama şeklinde gerçekleştirilmiştir.

5.Çalışmaların Seçilme Süreci

Bu çalışmanın raporlamasında yazarlara sistematik derleme çalışmalarının raporlanmasında yol gösteren, 27 maddeden oluşan "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [PRISMA]" yazım rehberi kullanılmıştır [12]. Bu diyagrama göre seçim süreci üç basamaktan oluşmakta olup bu basamaklar çalışmanın başlık, özet ve tam metninin değerlendirilmesini kapsar.

Öncelikle çalışmalar, başlığın uygunluğu açısından değerlendirilmiştir. Konu başlığı dahil etme kriterlerini karşılamayan çalışmalar elenmiştir. Daha sonra özetler dahil edilme kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Özetlerden dahil etme kriterlerine uyan çalışmaların tam metinleri indirilmiştir. Tam metinler ise dahil etme kriterleri ve kalite açısından değerlendirilmiştir. Tarama süreci bir PRISMA akış diyagramına kaydedilmiştir (Şekil 1)



Şekil 1.Prisma akış diyagramı

6.Verilerin Ayrılması ve Analizi

Araştırmacılar tarafından değerlendirilen ve araştırmaya alınması kararlaştırılan çalışmalar yazar, yıl, çalışma türü, amacı, tasarımı, örneklem büyüklüğü, müdahale grubu, kontrol grubu, girişim, çıktılar, sonuçlar ve çalışmanın kalitesini içeren kod cetveline işlenmiştir.

7.Araştırmanın Etik Boyutu

Bu sistematik derlemenin yapılabilmesi için Üniversite Etik Komisyonu'ndan yazılı izin alınmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan Nicel Çalışmalar için Kalite Değerlendirme Aracını kullanabilmek için yazardan yazılı izin alınmıştır. Araştırma için ek mali kaynak kullanılmamıştır.

3. Bulgular

Bu sistematik inceleme çalışmasında, Ocak 2010-Şubat 2021yılları arasında yayınlanan randomize kontrollü (n=2) ve yarı deneysel (n=3) araştırma olmak üzere toplam 5araştırma dahil edildi. Dahil edilen çalışmalar işbirlikli öğrenme yöntemlerinden olan Jigsaw tekniğini (n=3) ve Ters Yüz Öğrenme modelini (n=2) kapsamaktadır. Çalışmaların yazarları, yılları, başlıkları, amaçları, yöntemleri, örneklemeleri, veri toplama araçları, sonuçları ve önerileri Tablo 3'de özetlenmiştir. Çalışmada yer alan araştırmalar, hemşirelik öğrencilerinde işbirlikli öğrenmenin sonuçları temel alınarak incelenmiştir.

Jigsaw tekniği uygulanan çalışmalarda ortaya konulan bulgular genel olarak ele alındığında, öğrencilerinin psikomotor beceri düzeylerinin ve bilgilerinin kalıcılığını arttırıcı, geleneksel yöntemlere göre akademik başarıyı ve beceri performansını geliştirici bir yöntem olduğu görülmektedir.

Çalışmalarda Ters Yüz Öğrenme modelinin genel olarak öğrencilerin güdülenme, öğrenme stratejilerinin kullanımını ve akademik başarılarını arttıran öğrenci merkezli bir öğrenme yöntemi olduğu belirtilmektedir.

Tablo 3. Hemşirelik öğrencilerinde işbirlikli öğrenme yöntemleri ile ilgili incelenen çalışmalar

Yazar / Yıl	Başlık	Amaç	Araştırmanın Yöntemi / Örneklem	Veri Toplama Araçları	Sonuç	Öneriler
Filiz, 2017 (6)	Jigsaw IV Öğrenme Tekniğinin Hemşirelik Öğrencilerinde Arteriyel Kan Basıncı Uygulamasına Yönelik Akademik Başarılarına ve Psikomotor Beceri Performanslarına Etkisi	Jigsaw IV tekniğinin öğrencilerin arteriyel kan basıncı akademik başarısına ve arteriyel kan basıncı beceri performans düzeylerine etkisi ile öğrencilerin jigsaw tekniğine ilişkin görüşlerini belirlemek	Ön test-son test kontrol gruplu yarı deneysel/ Kontrol grubu n=30 Deney grubu n=30	"Kişisel Bilgi Formu", "Arteriyel Kan Basıncı Akademik Başarı Testi", "Arteriyel Kan Basıncı Beceri Performans Testi" ve "Jigsaw Görüş Ölçeği"	Deney grubundaki öğrencilerin arteriyel kan basıncı akademik başarı son test puan sıra ortalamasının ve arteriyel kan basıncı beceri performans testi puan ortalaması, geleneksel tekniğin kullanıldığı kontrol grubundaki öğrencilerin ortalamasından anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Jigsaw Görüş Ölçeği ile öğrencilerin bu teknik hakkındaki görüşlerinin genel olarak olumlu olduğu görülmektedir.	İşbirlikli öğrenme yöntemleri içerisinde yer alan jigsaw tekniğinin hemşirelik eğitiminde özellikle klinik ve laboratuvar alanlarında hem teorik hem de psikomotor beceri eğitiminde müfredat ile uyumlu şekilde kullanımı önerilmektedir.
İlaslan, 2019 (13)	Standardize Hasta Uygulamasında İşbirlikli Öğrenme Yönteminin Hemşirelik Öğrencilerinin Bilgi, Psikomotor Beceri ve Anksiyete Düzeylerine Etkisi	Standardize hasta uygulamasında işbirlikli öğrenme yönteminin hemşirelik öğrencilerinin bilgi, psikomotor beceri ve anksiyete düzeylerine olan etkisini incelemek	Randomize son test kontrol gruplu/ Kontrol grubu n=30 Deney grubu n=30	"Tanımlayıcı Özellikler Formu", "Bilgi Düzeyi Değerlendirme Formu", "Beceri Değerlendirme Formu", "Spielberger Durumluk Kaygı Ölçeği" ve "Çözümleme Formu"	Gruplar arasında arteriyel kan basıncı ölçme bilgi puanları arasında anlamlı farklılık bulunmamış, deney grubunun subkutan enjeksiyon uygulama bilgi puanının kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki uygulama becerisinde deney grubunda bulunan öğrencilerin beceri puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca deney grubunda bulunan öğrencilerin durumluk kaygı düzeylerinin kontrol grubunda bulunan öğrencilerin kaygı düzeylerinden anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin uygulamaya yönelik görüşleri değerlendirildiğinde ise deney grubunda bulunan öğrencilerin daha az anksiyete hissettikleri ve grup arkadaşlarının kendilerine güven verdiği, becerileri gerçekleştirme düzeylerini daha iyi değerlendirdikleri belirlenmiştir.	Hemşirelik eğitiminde işbirlikli öğrenme gibi güncel öğretim yöntemlerine hem teorik hem de uygulama boyutu içerisinde daha fazla yer verilmesi önerilmektedir.
Özarsan, 2019 (14)	Hemşirelik Eğitiminde Ters-Yüz Sınıf Öğretim Yönteminin Öğrenci Başarısına Etkisi	Hemşirelik eğitiminde Ters-Yüz sınıf öğretim yönteminin öğrenci başarısına etkisini belirlemek	Yarı deneysel/ Kontrol grubu n=19 Deney grubu n=20	"Tanıtıcı Bilgiler Formu", "Mevcut Uygulamaya İlişkin Görüş Formu", "Ters-Yüz sınıf öğretim yöntemine ilişkin öğrenci görüşlerini belirleme formu" ve "Öğrenme Çıktılarını Ölçme Araçları"	Ödev, final ve ders başarı notu açısından Ters Yüz Sınıf grubu puanlarının, kontrol grubunun puanlarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Öğrenciler, "esnekliğin sağlanması" hakkında olumlu; "sistem alt yapısı sorunları" hakkında olumsuz görüş bildirmişlerdir.	Ters Yüz Sınıf öğretim yönteminin, öğrencilerin temel kavramları öğrenmelerinde kullanılabilecek bir yöntem olduğu ve öğrencilerin kendi kendilerine öğrenme deneyimi ve sorumluluğu elde edebilmeleri için, yöntemin diğer hemşirelik lisans derslerine de entegre edilmesi önerilmektedir.

Aydın, 2020 (15)	Jigsaw Tekniğinin Hemşirelik Öğrencilerinin Psikomotor Beceri Düzeyleri, Akademik Başarıları ve Bilginin Kalıcılığı Üzerine Etkisi	Hemşirelik Esasları I Dersini alan hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinin lokal ilaç uygulamaları konusundaki psikomotor beceri düzeyleri, akademik başarıları ve bilginin kalıcılığı üzerine Jigsaw Tekniğinin etkisini ve öğrencilerin Jigsaw tekniğine ilişkin görüşlerini belirlemek	Yarı deneysel/ Kontrol grubu n=49 Deney grubu n=49	"Öğrenci Tanıtıcı Özellikler Formu", "Lokal İlaç Uygulamalarına Yönelik Soru Formu", "Beceri Değerlendirme Formu", "Jigsaw Görüş Ölçeği" ve "Kolb Öğrenme Stili Envanteri-III"	Müdahale ve kontrol grubu öğrencilerin beceri değerlendirme puanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bilginin kalıcılığını belirlemeye yönelik yapılan birinci ve ikinci ölçümlerde müdahale grubu öğrencilerin kalıcılık puan ortalamalarının kontrol grubu öğrencilerin puan ortalamalarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin Jigsaw Görüş Ölçeği ile öğrenciler bu tekniğe ilişkin olumlu görüş bildirmişlerdir.	Hemşirelik eğitiminde aktif öğrenme ve öğretim stratejilerinin kullanıldığı nitel ve nicel araştırmaların yapılması önerilmektedir
Aksoy, 2021 (16)	Hemşirelik Eğitiminde Ters Yüz Öğrenme Modelinin Öğrencilerin Güdülenme ve Öğrenme Stratejileri Üzerine Etkisi	Hemşirelik eğitiminde ters yüz öğrenme modeli kullanımının hemşirelik öğrencilerinin güdülenme ve öğrenme stratejileri üzerine etkisini incelemek, ayrıca ters yüz öğrenme modeli kullanılarak aktarılan üniteye özgü akademik başarıyı değerlendirmek	Randomize kontrollü/ Kontrol grubu n=47 Deney grubu n=47	"Öğrenci Tanıtım Formu", "Güdülenme ve Öğrenme Stratejileri Ölçeği" ve öğrencilerin üniteye özgü akademik başarısının değerlendirilmesinde teorik ve beceri sınavı notları	Deney grubundaki öğrencilerde, geleneksel öğrenme modeli kullanılan kontrol grubuna göre içsel hedef düzenleme, görev değeri, öğrenme ve performansla ilgili özyeterlik puanları, üniteye özgü teorik, beceri ve başarı puan ortalamasının daha yüksek olduğu, sınav kaygısının ise daha düşük olduğu belirlendi. Deney grubundaki öğrencilerin Öğrenme Stratejileri Ölçeği puan ortalamalarının ters yüz öğrenme modeli kullanımı sonrasında kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulundu.	Ters yüz öğrenme modelinin hemşirelik eğitiminde kullanılması önerilmektedir.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, işbirlikli öğrenme yöntemlerinin hemşirelik eğitiminde olumlu katkılarının olduğu saptanmıştır. Çalışmada incelenen Jigsaw tekniği ile ilgili çalışmalarda, öğrencilerde geleneksel yöntemlere göre akademik başarı, bilgilerinin kalıcılığı ve beceri performansında bir artış olduğu görülmektedir.

İşbirlikli öğrenme yöntemlerinden biri olan acemi ile uzman öğrenci gruplarının oluşturulduğu ve öğrencilerin birbirlerine akran öğretimi yaptığı Jigsaw yöntemi ile ilgili Renganathan (2013), yaptığı çalışmada, Jigsaw tekniği ile öğrenim gören öğrencilerin akademik başarısının geleneksel yöntem ile öğrenim gören öğrencilere göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu çalışmada, Jigsaw tekniğinin öğrencilerin eleştirel düşünme, iletişim ve problem çözme becerilerine ve sosyal ilişkilerine de olumlu katkı sağladığı belirlenmiştir [17]. Farklı olarak geleneksel öğrenme yöntemi ve Jigsaw tekniğinin öğrencilerin bilgi düzeyi üzerindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla Namdol ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise geleneksel yöntemle öğrenen grubun bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak da Jigsaw tekniğinin öğrenciler için yeni bir yöntem olması öne sürülmüştür [18].

Melinemani ve arkadaşları (2017) Jigsaw tekniğinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada Jigsaw tekniğinin hemşirelik öğrencileri için etkili bir eğitimsel öğrenme aracı olduğu sonucuna ulaşmıştır [19].

Sanaie ve arkadaşlarının (2019) Jigsaw tekniğinin akademik başarıyı etkileyen faktörlerden kendi kendine öğrenme ve akademik motivasyona etkisini inceledikleri çalışmada ise Jigsaw tekniği ile çalışan öğrencilerin kendi kendine öğrenme ve akademik motivasyon puanlarının geleneksel öğrenme yönteminin kullanıldığı öğrencilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu nedenle de akademik başarılarının arttığı saptanmıştır [20].

Bu çalışmada Ters Yüz Öğrenme modelinin öğrencilerde öğrenme ve performansla ilgili öz yeterliliğe ilişkin motivasyonu artırıcı ve akademik başarıyı geliştirici öğrenci merkezli bir öğrenme yöntemi olduğu görülmektedir. Literatürde bu durumu destekleyen çalışmalarda mevcuttur.

Lee ve Eun (2016) çalışmalarında Ters Yüz Öğrenme modeli ile eğitim alan hemşirelik öğrencilerinin öğrenme ve performansla ilgili öz yeterlilik algılarının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır [21].

Ters Yüz Öğrenme modeli öğrenci ve öğretmen etkileşimini geliştirerek öğrencilerin kendi öğrenmelerine imkan sağlamakta, derse aktif şekilde katılımlarını ve motivasyonlarını geliştirmektedir [16]. Yan ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışmada, Ters Yüz Öğrenme modeli ile eğitim alan öğrencilerin, geleneksel öğrenme modeli ile eğitim alan öğrencilere göre motivasyon durumları daha yüksek bulunmuştur [22]. Maxwell ve Wright (2016) ve Peisachovic ve arkadaşlarının (2016) yapmış oldukları çalışmalarda, Ters Yüz Öğrenme modeli kullanılan öğrencilerde akademik başarının ve bilginin kalıcılığının arttığı görülmüştür [23,24]. Ancak Ters Yüz Öğrenme modeli kullanılarak olumlu sonuçlar elde edilen çalışmaların yanı sıra, herhangi anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Harrington ve arkadaşlarının (2015), hemşirelik lisans öğrencileri ile cerrahi dersinde yapmış olduğu çalışmada ve Simpson ve Richards'ın (2015), hemşirelik lisans öğrencileri ile halk sağlığı dersinde yapmış oldukları çalışmada sınav puanlarında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir [25,26].

Hemşirelik eğitimi mesleğin gerektirdiği çağdaş rolleri hemşirelik öğrencilerine kazandırmak amacıyla bilişsel, duyuşsal ve psikomotor öğrenme alanlarını kapsamalıdır. Eğitim sisteminde ezberle dayalı lisans eğitiminin yerine, aktif rolü öğrencilerin üstlendiği, öğrenirken öğrettiği öğretim yöntemlerinin yer alması önemlidir. Bu öğretim yöntemlerinden biri de işbirlikli öğrenme yöntemi olup, bu yöntem öğrencilerin gruplar halinde birbirlerinden öğrenmelerine olanak sağlamaktadır. İşbirlikli öğrenme yöntemi ile birlikte öğrencilerin akademik başarısının, problem çözme, kişilerarası ilişkiler ve eleştirel düşünme becerilerinin arttığı çalışmalar sonucunda görülmektedir. Ancak çalışma kapsamında yapılan literatür taramasında hemşirelik eğitiminde işbirlikli öğrenme yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmaların yok denecek kadar az olduğu saptanmıştır. İşbirlikli öğrenme yöntemlerine hemşirelik alanında teorik ve psikomotor beceri eğitimlerinde ve müfredat programlarında daha fazla yer verilerek klinik ve laboratuvar ortamlarında kullanımı önerilmektedir. Ayrıca hemşirelik eğitiminde işbirlikli öğrenme

yöntemlerinin kullanımı ve etkilerine yönelik daha fazla sayıda araştırma yapılmasının uygun olacağı 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.

(Karar No: 72867572.050.01.04-46, 26.01.2021)

Kaynakça

- [1] Karasu F, Arapacı R, Ç Öztürk E, Çam HH. Hemşirelik eğitiminde işbirlikli öğrenme modeli. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi 2020;8(3):973-988.
- [2] Demiray A, İlaslan N. Hemşirelik eğitiminde yenilikçi bir öğrenme yaklaşımı: işbirlikli öğrenme. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2020;5(1):19-23.
- [3] Sarmasoğlu S, Dinç L, Elçin M. Hemşirelik öğrencilerinin klinik beceri eğitimlerinde kullanılan standart hasta ve maketlere ilişkin görüşleri. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2016;13(2):107-115.
- [4] Şentürk M. Sosyal bilgiler dersinde işbirlikli öğrenme yöntemlerinin akademik başarı üzerine etkisi. Journal of Computer and Education Research 2016;4(8):205-221.
- [5] Bayrakçeken S, Doymuş K, Doğan A. İşbirlikli öğrenme modeli ve uygulanması. 2. Baskı, Ankara, Türkiye, Pegem Akademi, 2015;3-44.
- [6] Filiz N.Y. Jigsaw IV öğrenme tekniğinin hemşirelik öğrencilerinde arteriyal kan basıncı uygulamasına yönelik akademik başarılarına ve psikomotor beceri performanslarına etkisi. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya, 2017.
- [7] K Çakır N, Ballıel B, Sarıkaya M. İşbirlikli öğrenme yönteminin öğrencilerin başarılarına, bilgilerinin kalıcılığına ve Fene karşı tutumlarına etkisinin araştırılması. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2013;2(2):1-15.
- [8] Yazlık DÖ, Erdoğan A. İşbirlikli öğrenme ile birlikte kullanılan problem çözme stratejilerinin öğrenci başarısı üzerine etkisi. Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi 2016;17(3):1-16.
- [9] Taş G, Akoğlu K. Sosyal Bilgiler öğretiminde işbirlikli öğrenme yaklaşımının etkisi: metasentez çalışması. Türk Eğitim Bilimleri Dergisi 2020;18 (2):956-983
- [10] Filiz NY, Dikmen Y. Hemşirelik eğitiminde aktif öğrenme yöntemlerinin kullanımı: jigsaw tekniği. J hum rhythm 2017;3(3):145-150.
- [11] Turgut S. Türkiye'de işbirlikli öğrenmenin matematik tutumuna etkisi: meta-analitik bir inceleme. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi 2018;38(3):1233-1254.
- [12] MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- [13] İlaslan N. Standardize hasta uygulamasında işbirlikli öğrenme yönteminin hemşirelik öğrencilerinin bilgi, psikomotor beceri ve anksiyete düzeylerine etkisi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Düzce, 2019.
- [14] Özaras Öz G. Hemşirelik eğitiminde ters-yüz sınıf öğretim yönteminin öğrenci başarısına etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 2019.
- [15] Aydın A.G. Jigsaw tekniğinin hemşirelik öğrencilerinin psikomotor beceri düzeyleri, akademik başarıları ve bilginin kalıcılığı üzerine etkisi. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Antalya, 2020.
- [16] Aksoy B. Hemşirelik eğitiminde ters yüz öğrenme modelinin öğrencilerin güdülenme ve öğrenme stratejileri üzerine etkisi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Edirne, 2021.

- [17] Renganathan LA. Comparative study on effect of jigsaw puzzle method among nursing students' academic level of performance at oman nursing institute, muscat. *Indian Journal Of Applied Research* 2013;3(9):180-182.
- [18] Namdol N, Chauhan M, Kanojia D, Kandari H, Rana J, Singh J, Kumar M. Students learning outcomes in response to lecture method and jigsaw teaching methods. *IOSR Journal of Nursing and Health Science*. 2015;4(3):78-83.
- [19] Melinamani S, Francis F, George R, Pushpa LM, Vergheese S. The Jigsaw effect: Impact of Jigsaw learning technique on nursing students to learn the concepts of normal labor. *Asian Journal of Nursing Education and Research*. 2017;7(2):181-184
- [20] Sanaie N, Vasli P, Sedighi L, Sadeghi B. Comparing the effect of lecture and Jigsaw teaching strategies on the nursing students' self-regulated learning and academic motivation: A quasi-experimental study. *Nurse Education Today* 2019;79:35-40.
- [21] Lee YS, Eun Y. The effect of the flipped learning on self-efficacy, critical thinking disposition, and communication competence of nursing students. *The Journal of Korean Acad Vliet emic Society of Nursing Education* 2016;22(4):567-576.
- [22] Yan J, Li L, Yan J, Niu Y. A comparison of flipped and traditional classroom learning: A case study in mechanical engineering. *The International journal of engineering education*, 2018;34(6):1876-1887.
- [23] Maxwell KL, Wright VH. Evaluating the effectiveness of two teaching strategies to improve nursing students' knowledge, skills and attitudes about quality improvement and patient safety. *Nursing Education Perspectives*. 2016;37(5):291-292.
- [24] Peisachovic EH, Murtha S, Phillips A, Messinger G. Flipping the classroom: a pedagogical approach to applying clinical judgment by engaging, interacting and collaborating with nursing students. *International Journal of Higher Education*. 2016;5(4):114-121.
- [25] Harrington SA, Vanden Bosch M, Schoofs N, Beel-Bates C, Anderson K. Quantitative outcomes for nursing students in a flipped classroom. *Nurs. Educ. Perspect*. 2015;36(3):179–181.
- [26] Simpson V, Richards E. Flipping the classroom to teach population health: Increasing the relevance. *Nurse Education in Practice*. 2015;15(3):162-167.

Elevated Level of RDW is Associated with Cholelithiasis

Artmış RDW Değeri ile Kolelitiazis İlişkisi

Selahattin VURAL ^{1*}, Tuğrul KESICIOĞLU ¹, İsmail AYDIN ¹

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, Giresun, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Red cell distribution width (RDW), an index of heterogeneity of circulating red blood cell, has recently been found to be associated with multiple diseases and used as a marker to predict outcome in these patients. In the present study we aimed to investigate if RDW value is associated with cholelithiasis and symptoms of the disease.

Material- Method: A total of 204 women (101 with cholelithiasis and 103 without the disease) were included to the study. The demographic and the laboratory data of the routine complete blood cell parameters including RDW values were recorded. Women with cholelithiasis were divided into symptomatic or non-symptomatic group according to presence of biliary colic or pain. The patients were compared in terms of their demographic and laboratory characteristics.

Results: Age and BMI were similar between groups in the study population. In our study population mean RDW value was significantly higher in women with cholelithiasis than without disease. However in subgroup analysis there was no significant difference of RDW value between symptomatic group and nonsymptomatic group.

Conclusion: In conclusion we demonstrated an association between serum RDW level and cholelithiasis in our study but not with disease symptom. However further studies are needed to understand the role of RDW in patients with cholelithiasis and if this simple, inexpensive and routinely reported parameter can be used for prognostic information in this disease.

Keywords: Red Cell Distribution Width, Cholelithiasis, Inflammation

Alınış / Received: 12.01.2022 Kabul / Accepted: 25.08.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



Ö Z E T

Amaç: Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) , kırmızı kan hücrelerinin hacmin değişkenliğini göstermekte olup yakın zamanda yapılan çalışmalarda birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur ve bu hastaların hastalıklarının gidişatını öngörmeye belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda serum RDW değeri ile *kolelitiazis hastalığı ve semptomları arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.*

Materyal-Metot: Toplam 204 kadın hasta (101 kolelitiazis ve 103 kontrol) çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve RDW içeren rutin kan sayımı parametreleri kayıt edildi. Kolelitiazis hastaları semptomatik olup olmadıklarına göre iki gruba ayrıldı. Hasta grupları demografik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark izlenmedi. Çalışma grubumuzda ortalama RDW değeri kolelitiazis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Subgrup analizinde semptomatik grup ve semptomatik olmayan grup arasında RDW açısından fark bulunamadı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda serum RDW değeri ile kolelitiazis hastalığı arasında ilişki saptandı. Fakat kolelitiazis hastalığında RDW değerinin rolü olup olmadığı ve bu basit ve rutin olarak değerlendirilen parametrenin hastalığın prognozunu öngörmeye kullanılıp kullanılmayacağına dair gelecekte çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kırmızı hücre dağılım genişliği, kolelitiazis, enflamasyon



1. Introduction

Cholelithiasis that refers to the formation of gallstone is one of the most common disease of digestive system and one of the most common cause of hospital admission in Europe [1] . The prevalence of the disease increases with age and nearly 20 % of adults have gallstones in developed countries [2]. The disease is more common in women and 20% of patients have symptoms defined as biliary colic or pain [3].

The exact pathogenesis of cholelithiasis is unclear and genetic and environmental factors have role in pathogenesis of the disease. Differences in cholesterol production in liver, gallbladder function, cholesterol absorption and bile acids are all possible factors in the formation of gallstone[3]. Association between diseases such as diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome and atherosclerosis with cholelithiasis have been demonstrated in many studies in the literature [4,5]. Increased inflammation in gallbladder site and systemic inflammation may also be involved in the etiology of the formation of the disease [6].

Red cell distribution width (RDW) that shows variation of red blood cell size is an index of heterogeneity of circulating red blood cell. It is evaluated in routine complete blood count (CBC) test [7] and used for detecting and differential diagnosis of anemia [8]. Although RDW is used for differential diagnosis of anemia, recent studies reported that RDW is also associated with multiple diseases related with inflammation as cardiovascular diseases [9,10], hypertension [11], stroke [12], and pulmonary hypertension [13]. RDW is also found to be a prognostic factor for liver disease [14] and high RDW

value is thought to be independent risk factor for death in the general population [15]. The purpose of this study is to investigate the relationship between RDW value and cholelithiasis and with symptoms of the disease.

2. Material and Method

This study was performed at in Giresun University, Clinics of General Surgery. Medical records of all women patients diagnosed with cholelithiasis and prepared to surgery between 2018-2020 were systematically evaluated. Healthy women volunteers admission to hospital within the same period for check-up were constituted the control group. Patients who had chronic systemic disease (such as diabetes mellitus, hypertension,malignancy), active infection and with blood transfusion 4 months prior to admission were not included into the study. All the patients in our study had abdominal ultrasonography and cholelithiasis was proved by ultrasonography method. Symptomatic cholelithiasis was defined as patients with biliary colic or pain, asymptomatic cholelithiasis was defined as gallstones which are not obstructive and do not cause any symptom [3] . Acute cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, and gallstone pancreatitis were referred as complicated gallbladder disease [3] and patients with complicated gallbladder disease were not included into study.

Demographic data, including age, body mass index (BMI) and the laboratory data of the CBC parameters and serum liver enzyme profiles, [creatinine, glucose, sodium (Na) and potassium concentrations performed before surgical treatment in cholelithiasis group and control group were obtained from the patient records. Patients with cholelithiasis were grouped as symptomatic and nonsymptomatic according to the presence of biliary colic or pain. The patients were compared in terms of their demographic and laboratory characteristics.

Statistical Package for Social Sciences, Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for data analysis. Descriptive statistics were expressed as mean and standard deviation for numerical variables. Kolmogorov-Smirnov test was used to asses normality of the data distribution .T-test was used to compare the groups with normal distribution and non-parametric tests such as the Mann–Whitney U test or the Fisher Exact tests were used for parameters with non-normal distribution. A p value less than 0.05 was considered as statistically significant.

3. Results

204 women (101 women with cholelithiasis and 103 healthy women) were included to the study. BMI and age were similiar between groups. There were no statistically significant difference in mean hemoglobin and hematocrit concentration, white blood cell count (WBC) and serum liver enzymes between groups. Mean platelet count was significantly lower in control group. Demographic characteristics data and laboratory parameters of cholelithiasis and healthy group are depicted in Table 1.

Table 1. Demographic and laboratory characteristics of cholelithiasis and control group

Variable	Cholelithiasis Group (n=101)	Control Group (n=103)	P value
Age[years]	52.1±14.4	51.2±8.0	0.57
BMI [kg/m ²]	27.6±3.43	28.4±3.5	0.11
Hemoglobin [g/dL]	12.9±1.1	12.5±0.7	0.07
Hematocrit [%]	35.7±2.7	35.3±2.7	0.35
WBCx10 ³ mL	7.5±2.3	7.3±2.1	0.60
Plateletsx10 ³ mL	267.2±71.0	246.2±62.3	0.02*
Glucose [mg/dL]	93.7±8.1	90.6±17.7	0.11
Serum creatinine [mg/dL]	0.9±0.2	0.8±0.4	0.06
ALT[U/L]	22.2±12.3	21.3±13.2	0.62
AST[U/L]	19.9±18.8	24.6±29.2	0.16
Serum Na [meq]	137.5±3.9	136.5±2.8	0.05
Serum K [meq]	4.2±0.5	4.1±0.4	0.28
RDW[%]	14.4±1.1	13.7±1.4	0.0001*

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; WBC, White Blood Cell Count; ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate aminotransferase; RDW, Red Cell Distribution Width. * indicates statistical significance.

Mean age and BMI were also similar in symptomatic and non-symptomatic group. There were no significant difference between hemoglobin and hematocrit concentration, WBC and platelet count between groups. Demographic data and laboratory parameters of symptomatic and nonsymptomatic cholelithiasis groups are presented in Table 2.

Table 2. Demographic and laboratory characteristics of symptomatic and non symptomatic-group

Variable	Symptomatic Group (n= 72)	Non-symptomatic Group (n=28)	P value
Age[years]	51.5±14.2	53.7±15.0	0.50
BMI [kg/m ²]	27.3±3.16	28.6±3.9	0.08
Hemoglobin [g/dL]	12.9±1.1	12.9±1.3	0.67
Hematocrit [%]	36.6±2.5	36.0±3.2	0.52
WBCx10 ³ mL	7.69±2.3	7.20±1.7	0.31
Plateletsx10 ³ mL	269.4±71.2	261.7±71.6	0.63
Glucose [mg/dL]	94.6±8.5	91.2±6.7	0.06
Serum creatinine [mg/dL]	0.72±0.13	0.8±0.3	0.50
ALT[U/L]	25.2±33.3	23.2±14.6	0.76
AST[U/L]	21.5±15.1	20.7±6.15	0.79
Serum Na [meq]	137.0±4.0	138.5±3.7	0.09
Serum K [meq]	4.2±0.47	4.07±0.37	0.16
RDW[%]	14.3±1.2	14.6±1.1	0.23

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; WBC, White Blood Cell Count; ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate aminotransferase; RDW, Red Cell Distribution Width

RDW value was significantly higher in cholelithiasis group (14.4±1.1) than control group (13.7±1.4) (p=0.0001) (Table 1). However in subgroup analysis there was no significant difference in RDW value between symptomatic group (14.3±1.2) and nonsymptomatic group (14.6±1.1) (p=0.23) (Table 2) .

4. Discussion and Conclusion

In this study we found that RDW value was significantly higher in women with gallstones than women without the disease however there was no difference between symptomatic disease and nonsymptomatic disease. According to our knowledge there is no study in the literature about RDW level and cholelithiasis.

Cholelithiasis is a common health problem in the world .About 15% to 20 % of the population in developed countries had gallstones in their lifetime [4]. There is no general and standardized classification system for cholelithiasis however according to chemical composition, cholesterol gallstones accounts for 75% , pigment stones either black or brown made 25% of gallstones [2,17]. The exact pathogenesis of gallstones is not clear however both genetic and environmental factors may have role in the pathogenesis of the disease. While obesity is more associated with cholesterol gallstones, biliary infections and hemochromatosis are more related with pigment stones [3].

Association between disease and inflammation also has been previously reported in the literature. Histopathologic changes related with inflammation in the gallbladder wall with cholesterol gallstones have been showed in the studies [6,17]. Inflammation related diseases such as obesity, diabetes and infections are known to be associated with risk of gallstone disease [18,19]. Although the role of inflammation on gallstone formation is not clear, inflammation may cause change in the cholesterol and bile acid metabolism and increase bile salt levels and this may cause the formation of gallstones. Shengelia et al found increased macrophage inflammatory cytokine levels in menopausal women with cholelithiasis than control women in their study [20]. Liu et al also found that higher Interleukin levels were related with gallstone disease [6].

RDW is a CBC marker and shows red blood cell size heterogeneity and usually used for cause of anemia [21]. However in recent studies it is showed that systemic inflammation is associated with high RDW level, and RDW may be used as an inflammation marker in many diseases related with inflammation like cardiovascular disease, renal disease, and diseases with thrombosis [11,21]. It is reported that RDW is also related with prognosis of these diseases and mortality of these patients. [22, 23]. Although the mechanism how inflammation increases RDW is not known, release of inflammatory cytokines due to inflammation may cause red cell immaturation and lead to the release of immature

erythrocytes to blood. Inflammation impairs iron metabolism. This may explain the increased RDW level in inflammation process [24, 25].

In a recent study Hu Z et al. postulated RDW level is increased in different types of liver disease and RDW may be used as prognostic marker in these diseases [14]. Beyazit et al found that increased RDW value in malignant obstructive jaundice when compared with benign obstructive jaundice [26]. Wang et al showed that RDW was related with stage of primary biliary cirrhosis that patients with advanced stage disease had higher RDW values than patients with early stage disease [27]. In their study Wang et al showed that RDW may be used as a clinical parameter for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis patients [28]. Although there are studies about RDW value and liver diseases little is known about the association between RDW value and cholelithiasis. In our study we found increased RDW level in patients with gallbladder stones than control patients. However RDW values were similar between symptomatic disease and nonsymptomatic disease. To best of our knowledge, this is the first clinical study that is about the role of RDW on the pathogenesis of gallstones. Association between obesity and diabetes mellitus and risk of cholelithiasis and RDW has been demonstrated in many studies however in our study we excluded the patients with endocrinological diseases and BMI was similar between groups.

In conclusion in this study we found an association between increased RDW level and cholelithiasis but not with disease symptoms. Although our study was cross-sectional, our finding suggests that RDW may have a role in the formation of gallstones but further studies with large sample sizes are necessary to understand role of RDW in cholelithiasis disease and if this simple, inexpensive and routinely reported parameter can be used for prognostic information in this disease.

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] Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S et al. Survey of digestive health across Europe: final report. Part 1: the burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(6):539–543.
- [2] Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL). *Am J Epidemiol*. 1995;141(2):158–165.
- [3] Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. *J Midwifery Womens Health*. 2019; 00:1–9.
- [4] Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-187.
- [5] Figueiredo J, Haiman C, Porcel J, Buxbaum J, Stram D, Tambe N et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):153.
- [6] Liu Z, Kemp TJ, Gao Y-T, Corbel A, McGee EE, Wang B et al. Association of circulating inflammation proteins and gallstone disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1920-1924.
- [7] Romero A.J, Carbia C.D, Ceballo M.F, Diaz N.B. Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias, *Medicina*. 1999;17–22.
- [8] Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991;9(Suppl 1):71– 4.
- [9] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the charm program and the duke databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:40 – 7.

- [10] Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. *Intern Med*. 2011;50:2941 – 5.
- [11] Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50: 635–641.
- [12] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*. 2009;277:103 – 8.
- [13] Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:300 – 9.
- [14] Hua Z, Suna Y, Wanga Q, Han Z, Huang Y, Liu X et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(7): 1403–1408
- [15] Perlstein T.S, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch. Intern. Med*. 2009; 169:588–594.
- [16] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Sánchez NM, Portincasa P et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16024.
- [17] Kratzer W, Walcher T, Arnold F, Akinli AS, Mason RA, Denzer C et al. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents. *Z Gastroenterol*. 2010; 48(6): 683–7.
- [18] Lv J, Qi L, Yu C, Guo Y, Bian Z, Chen Y et al. Gallstone Disease and the Risk of Ischemic Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(10): 2232–7.
- [19] Zheng Y, Xu M, Heianza Y, Ma W, Wang T, Sun D et al. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(11):1925-1931
- [20] Shengelia M, Intskirveli N, Gogebashvili N. Inflammatory markers of gallstones disease in menopausal women. *Georgian Med News*. 2012 Jul;(208-209):52-5.
- [21] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52(2): 86–105.
- [22] Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol*. 2010; 106(7): 988–993.
- [23] Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*. 2009; 169(5): 515–523.
- [24] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 1011–1023.
- [25] Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005; 20(2): 83–90.
- [26] Beyazit Y, Kekilli M, Ibis M, Kurt M, Sayilir A, Onal IK et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(117):1469-73.
- [27] Wang H, Xu H, Wang X, Wu R, Gao X, Jin Q et al. Red Blood Cell Distribution Width to Platelet Ratio is Related to Histologic Severity of Primary Biliary Cirrhosis *Medicine*. 2016 ;95:11.
- [28] Wanga H, Xua H, Qub L, Wanga X, Wua R, Gao X et al. Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 Sep;28(9):997-1002

Grelin ve Grelin Reseptörü Polimorfizmlerinin Tip 2 Diyabetle İlişkisi

Relationship of Ghrelin and Ghrelin Receptor Polymorphisms with Type 2 Diabetes

Esmâ SELÇUK^{1*}, Uğur ŞAHİN², Didem ÖZKAHRAMAN¹, Mustafa CALAPOĞLU²,

Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Bir gastrik peptit olan grelin ve onun büyüme hormonu salgılatıcı G protein-bağlı reseptörünün glukoz metabolizması ve enerji homeostazında önemli bir rol oynadığına dair ciddi kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle, Tip 2 diyabet için duyarlılık alelleri taşıyan bu genler potansiyel birer aday olarak değerlendirilmektedir.

Isparta yöresinden 75 Tip 2 diyabet hastası ve 25 kontrolden oluşan 100 Türk yetişkin bireyin dahil edildiği vaka-kontrol kesitsel ilişkilendirme çalışması yapıldı. *Grelin* geninde dört promotör (rs26311, rs26312, rs27647, rs3755777) ve bir intronik (rs35683) bölge ve *Grelin reseptörü*nde bir intronik (rs509035) ve bir 3'UTR (rs565105) bölge tek nükleotid polimorfizmleri seçilerek Tip 2 diyabet ile ilişkisi Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi sistemi kullanılarak araştırıldı.

Tip 2 diyabet ile iki adet tek nükleotid polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptandı: *Grelin* geninin promotör bölgesinde yer alan rs27647 ve intron 1'de bulunan rs35683 (P<0.05).

Sonuç olarak, elde edilen bulgular Isparta yöresinde yaşayan Tip 2 diyabet toplumunda *grelin* polimorfizmlerinin hastalık gelişimine yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, *grelin*, *grelin reseptörü*, tek nükleotid polimorfizmi, Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi

Alınış / Received: 12.05.2022 Kabul / Accepted: 24.07.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

There is compelling evidence that the gastric peptide ghrelin and its growth hormone secretagogue G protein-coupled receptor play an important role in glucose metabolism and energy homeostasis. Therefore, these genes carrying susceptibility alleles for Type 2 diabetes are considered as potential candidates.

A case-control cross-sectional association study was conducted in Isparta region, including 75 Type 2 diabetes patients and 100 Turkish adult individuals, including 25 controls. Four promoters (rs26311, rs26312, rs27647, rs3755777) and an intronic (rs35683) region in the ghrelin gene and an intronic (rs509035) and a 3'UTR (rs565105) region in the ghrelin receptor are associated with type 2 diabetes by selecting single nucleotide polymorphisms Matrix Assisted Laser Desorption /Ionization was investigated using the Time of Flight Mass Spectrometer system.

A significant relationship was found between type 2 diabetes and two single-nucleotide polymorphisms: rs27647 in the promoter region of the ghrelin gene and rs35683 in intron 1 ($P<0.05$). In conclusion, the findings suggest that ghrelin polymorphisms may predispose to disease development in the Type 2 diabetes population living in the Isparta region.

Keywords: Type 2 diabetes, ghrelin, ghrelin receptor, single-nucleotide polymorphisms, Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometer



1. Giriş

En son verilere göre yaklaşık olarak 463 milyon yetişkinin diyabet hastalığından muzdarip olması, bu hastalığın dünya çapında bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir [1]. Diyabet, dünya genelinde önde gelen yedinci sıradaki ölüm nedeni olmasının yanı sıra kalp krizi, felç, böbrek yetmezliği, alt ekstremitte amputasyonu ve körlüğün de önemli bir nedenidir [2]. Tip 2 diyabet (T2DM), diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturan en yaygın alt tiptir [3]. Tip 2 diyabet etiyojisi, genetik ve genetik olmayan faktörlerin etkileşimine dayanmakta olup insülin direnci, obezite ve enerji bozuklukları spektrumu ile karakterize glukoz metabolizması bozukluğudur [4]. Karmaşık 'gen-çevre' etkileşimlerinin, mevcut diyabet pandemisinde sorumlu olduğu bilinmektedir [5, 6]. Tip 2 diyabetin çevresel, davranışsal ve genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak, aile ve ikiz çalışmalarına dayanarak, Tip 2 diyabetin %25 - %72 oranında da kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir [7]. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genetik varyasyonlardır. SNP'ler genellikle tek başına hastalık sebebi olmasa da, kişinin özel metabolik bozukluklara ve dolayısıyla hastalıklara yatkınlığını belirleyebilirler [8].

Grelin, esas olarak midede sentezlenen 28 amino asitlik bir peptittir ve orijinal olarak büyüme hormonu salgılayıcı 1a reseptörünün (GHS-R1a) endojen ligandı olarak tanımlanmıştır [9]. Grelin tek oreksijenik gastrointestinal peptittir ve ana işlevlerinden biri büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyarmaktır [10]. Grelin biyolojik etkilerinin çoğunu GHS-R1a'ya bağlanarak, serininin 3 pozisyonundaki translasyon sonrası açılması ile gerçekleştirmektedir [11]. İnsanlarda, *ghrelin* (GHRL) gen polimorfizmleri, dengesiz enerji homeostazına bağlı patolojilerle ilişkilendirilmiştir [12]. *Grelin reseptörü* (GHSR) genindeki varyasyonlar obezite, yeme, yeme davranışı, iştah, kan trigliseridi, açlık insülin seviyesi ve insülin direnci ile ilişkilidir [13-15]. Grelin ve reseptörlerinin üretimi ve salgılanması, ilgili

genleri tarafından düzenlenirken *GHSR* promotör aktivitesindeki değişiklikler *ghrel*in aktivitesinde azalmaya yol açabilmektedir [16].]. Son zamanlarda, *GHRL* ve *GHSR* genleri ve SNP'leri ile boy, obezite, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili çalışmalar yürütülmekte olup ve çalışma sonuçları net bir şekilde yorumlanamamaktadır [16]. Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmalarında (GWAS) 3q24-28 kromozom bölgesinde yer alan *GHSR* lokusunun (3q26.31) da içinde yer aldığı artan obezite ve diyabet riski ile ilişkisi bulunmuştur [17].

Yapılan literatür taraması sonucu, T2DM'nin çevresel faktörlerin yanı sıra çok genli kalıtsal özelliklere yatkınlık içerdiği, *ghrel*in ve *GHSR* genlerinin hastalığa yatkınlık oluşturan genlerden olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda bu genlere ait polimorfizmlerin, Isparta yöresindeki T2DM vakaları ile ilişkisi araştırılmıştır. *Ghrel*in ve *GHSR* polimorfizmlerinin farklı etnik gruplar arasında T2DM duyarlılığı açısından farklı etkileşimlerinin olduğu bilinmektedir, şu ana kadar Türk popülasyonunda genotipik ve allelik frekanslar ve bunların T2DM ile ilişkisi hakkında bir kanıt yoktur. Planlanan çalışmada vaka-kontrol çalışma modeli ile *GHRL* ve *GHSR* varyantları ile T2DM ilişkisi Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi sistemi (MassARRAY teknoloji) (MALDI-TOF MS) kullanılarak ortaya koyulmuştur.

2. Materyal ve Metot

2.1. Çalışma Grubu

Çalışma, vaka-kontrol kesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Örneklem Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 100 bireyden oluşturuldu. Vaka grubunun T2DM tanıları ve oral glukoz tolerans testi sonuçları değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre belirlendi [18]. Kontrol grubu ailesel diyabet ve T2DM geçmişi olmayan aynı zamanda glukoz toleransını değiştirdiği bilinen herhangi bir ilaç kullanmayan bireylerden oluşturuldu. Çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 09.07.2015 tarihli ve 151 sayılı kararı ile etik kurul izni alınarak gerçekleştirildi.

2.2. Genomik DNA Ekstraksiyonu

Genomik DNA ekstraksiyonu, üreticinin protokolüne göre (Qiagen, Hilden, Almanya) DNeasy ekstraksiyon kiti kullanılarak taze periferik kan örneklerinden izole edildi ve konsantrasyonları UV spektrofotometre ile (Shimatzu UV 1601, Japonya) belirlendi.

2.3. SNP Seçimi ve Genotipleme

"Genetics", "Ghrelin signaling", "Type2 diabetes", "SNP", "association", "human" anahtar kelimeleri kullanılarak yayımlanmış çalışmalar PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ve Web of Science (<http://isiknowledge.com>) veri tabanlarında taranarak, *GHRL* geni promotör bölgesinde yer alan rs26311 (-1062C/G), rs26312 (-994C/T), rs27647 (-604G/A), rs3755777 (-1500C/G) ile intronik bölgesindeki rs35683 (A/C) ile *GHSR* genine ait rs509035 (g.7798C/T, intronik bölge) ve rs565105 (g.9130G/A,G/C,C/T, 3'UTR bölgesi) tek nükleotid polimorfizmleri çalışılmak üzere belirlendi.

Seçilen bu SNP'ler National Center for Biotechnology Information (NCBI): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) veri tabanındaki bilgiler kullanılarak SpectroDesigner software (Sequenom, San Diego, CA) ile tasarlandı ve genotipleme üretici firmanın talimatlarına göre Sequenom Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi Sistemi (MassARRAY) (MALDI-TOF MS) (Sequenom Inc.) ile gerçekleştirildi. Bu yöntem özetle üç aşamalı bir süreçten oluşmaktadır:

-Multipleks birincil PCR: *Ghrel*in ve *GHSR* için 7 farklı genotipinin yüksek verimli 100-pleks analizi olan birincil PCR amplifikasyonu, DNA ekstraksiyonu kalite kontrolü olarak HBB (human β -globin) ile birleştirilmiş, MasScan_HPVP Primer Mix (Sequenom Inc.) kullanılarak 384 kuyulu mikropalaklarda gerçekleştirildi.

-Primer uzantısı: Birincil PCR karışımları, alkalın fosfat ile defosforile edildi ve ardından iPLEX Pro Reaktif kiti ile tek bazlı uzatma reaksiyonu gerçekleştirildi.

-Matris yüklü bir silikon çip dizisinde ürünlerin MALDI-TOF MS ayrımı: Temiz reçine eklenerek tuzdan arındırıldıktan sonra her iPLEX ürünü SpectroChip'e aktarıldı. Veriler SpectroAcquire kullanılarak toplandı ve Mass-ARRAY Typer 4.1.0 yazılımı ile analiz edildi.

2.4. İstatistiksel Analiz

Grelın ve grelin reseptörü polimorfizmlerinin ilişkilendirme ve tanımlayıcı analizleri, SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) [19] ve SPSS programı (Version 19.0 for Windows; BM SPSS, IBM, Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Popülasyonlardaki tüm SNP'ler için Hardy-Weinberg dengesi (HWE)'ni sağlamak için genotiplerin frekans dağılımları değerlendirildi. Tüm testler için P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışılan tüm *grelın ve grelin reseptörü* genleri polimorfizmlerinin allel ve genotip frekans dağılımları Tip 2 diyabet hastaları ve sağlıklı bireylerde HWE karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tablo 1: *GHRL* genine ait SNP'lerinin vaka ve kontrol gruplarındaki allel ve genotip frekanslarının dağılımı ve T2DM ile ilişkisi

Allel	Tip 2 DM (75)	Kontrol (25)	Genotip	Tip 2 DM (75)	HWE p^1 değeri	Kontrol (25)	HWE p^2 değeri
<i>GHRL rs26311</i>							
C	22 (0.15)	10 (0.2)	C/C	1 (0.01)	0,571	1 (0.04)	1,00
G	128 (0.85)	40 (0.8)	G/C	20 (0.27)		8 (0.32)	
			G/G	54 (0.72)		16(0.64)	
<i>GHRL rs26312</i>							
A	4 (0.16)	10 (0.2)	A/A	2 (0.03)	0,945	1 (0.04)	1,000
G	124 (0.84)	40 (0.8)	A/G	20 (0.27)		8 (0.32)	
			G/G	53 (0.71)		16(0.64)	
<i>GHRL rs27647</i>							
C	59 (0.39)	11 (0.22)	C/C	10 (0.13)	0,437	2 (0.08)	0,357
T	91 (0.61)	39 (0.78)	C/T	39 (0.52)		7 (0.28)	
			T/T	26 (0.35)		16(0.64)	
<i>GHRL rs35683</i>							
A	68 (0.45)	17 (0.34)	A/A	11 (0.15)	0,064	5 (0.2)	0,060
C	82 (0.55)	33 (0.66)	C/A	45 (0.61)		7 (0.28)	
			C/C	19 (0.24)		13(0.52)	
<i>GHRL rs3755777</i>							
C	32 (0.21)	11 (0.22)	C/C	1 (0.01)	0,097	2 (0.08)	0,357
G	118 (0.79)	39 (0.78)	G/C	30 (0.4)		7 (0.28)	
			G/G	44 (0.59)		16(0.64)	
<i>GHSR rs509035</i>							
A	32 (0.21)	13 (0.26)	A/A	3 (0.04)	0,631	2 (0.08)	0,747
G	118 (0.79)	37 (0.74)	A/G	26 (0.35)		9 (0.36)	
			G/G	46 (0.61)		14(0.56)	
<i>GHSR rs565105</i>							
G	29 (0.19)	11 (0.22)	T/T	46 (0.61)	0,127	16(0.64)	0,357
T	121 (0.81)	39 (0.78)	G/T	29 (0.39)		7 (0.28)	
			G/G	0		2 (0.08)	

¹vaka grubu Pearson uyum iyiliği (goodness of fit) χ^2 (DF=1)

²kontrol grubu Pearson uyum iyiliği (goodness of fit) χ^2 (DF=1)

Grelin ve Grelin Reseptör Polimorfizmlerinin Tip 2 DM Riski ile Genetik ilişkisi

Grelin Polimorfizmleri:

rs26311 (-1062C/G, promotör) varyantının, eş-baskın, baskın, çekinik ve log-additive kalıtım modellerinde Tip 2 DM ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Tablo 2). Risk alleli olarak C veya T allelleri, herhangi bir model altında bu varyant için istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Fakat C alleleline veya CC genotipine sahip bireyler, GG ve GC genotipine sahip kişilere kıyasla daha yüksek T2DM oluşum riskine sahiptirler (OR = 3.08; p = 0.44). Log additive kalıtım modeli, en düşük AIC (An Information Criterion) değerine sahip olduğu için en uygun model olarak seçilmiştir. Ancak bu model de dahil istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (OR = 1,48; p> 0.05).

rs26312 (-994C/T, promotör) varyantı değerlendirilen kalıtım modellerinde T2DM ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı Tablo 2'de görülmektedir. AIC değerlerine göre, en uygun kalıtım modeli olarak seçilen dominant modelde GG'ye göre AG ve AA genotiplerinin değerlendirmesinde G allelinin hastalık riskini artırıyor gibi görünmesine rağmen hastalık riski etkisinin çok düşük olduğu belirlendi (OR= 1,36; p= 0,54).

Tablo 2'de, rs27647 (-604G/A, promotör) varyantının resesif model hariç değerlendirilen diğer kalıtım modellerinde T2DM ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu görülmektedir. Baskın kalıtım modeli, en düşük AIC değerine sahip olduğu için en uygun model olarak seçilmiş olup bu modele göre, TT ye göre CC veya TC genotipine sahip olanların T2DM sahip olma riski istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (OR = 0,30; p = 0.01). Tablo 2'de değerlendirildiğinde C allelinin T2DM için koruyucu rolünün olduğu kanısına varılmaktadır.

rs3755777 (-1500C/G, promotör) varyantı eş-baskın, değerlendirilen kalıtım modellerinde T2DM ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır (Tablo 2). Çekinik kalıtım modeli, en düşük AIC değerine sahip olduğu için en uygun model olarak seçilmiştir. CC genotipine sahip bireyler, GG ve GC genotipine sahip kişilere kıyasla T2DM'e daha yatkındırlar (OR = 6.43; P = 0.12). Fakat tüm uygulanan modeller için CC genotipinin hastalıkla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (P>0,05).

rs35683 (A/C, intronik) varyantının ise eş-baskın, baskın, overdominant kalıtım modellerinde T2DM için koruyucu role sahip olduğu istatistiksel olarak ilişkilendirilmiştir (Tablo 2). Overdominant kalıtım modeli, en düşük AIC değerine sahip olduğu için en uygun model olarak seçilmiş ve CC ile AA genotipine sahip bireylerin, CA genotipine sahip kişilere kıyasla T2DM sahip olma riskine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha çok duyarlı olduğu belirlenmiştir (OR = 0,25; P = 0.0035).

Grelin Reseptörü Polimorfizmleri:

rs509035 (g.7798C/T, intronik) varyantının eş-baskın, baskın, çekinik ve log-additive kalıtım modellerinde T2DM ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Tablo 2). Çekinik kalıtım modeli, en düşük AIC değerine sahip olduğu için en uygun model olarak seçilmiştir. AA genotipine sahip bireyler, GG ve AG genotipine sahip kişilere kıyasla T2DM yatkınlık oluşturmada daha çok duyarlı olduğu görülmüştür (OR = 2.09; P = 0.45). G allelile göre A allelinin hastalık riskini artırmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (p>0,05).

rs565105 (g.9130G/A,G/C,C/T, 3'UTR bölgesi) varyantının eş baskın kalıtım modeli hariç diğerlerinde T2DM ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Tablo 2). Vaka grubunda GG genotipine sahip bireyler olmadığından diğer kalıtım modellerinde istatistiksel değerlendirmeler sağlıklı sonuçlar vermemektedir. Hasta ve kontrol grubunun rs565105 varyantının allel frekansları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında allel frekansları açısından anlamlılık bulunamamıştır (p=0,083). Tablodaki verilere göre, G allelinin T2DM için koruyucu rolü olduğu görülmektedir. Fakat G allelinin koruyucu rolü istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 2: GHRL ve GHSR genlerine ait çalışılan SNP'lerin T2DM ve kontrol grupları arasındaki genotip frekans dağılımları ve istatistiksel değerlendirmesi

SNP	Model	Genotip	Tip 2 DM (n=75)	Kontrol (n=25)	OR (%95 CI)	P	AIC
GHRL rs26311	Eş baskın	G/G	54 (72%)	16 (64%)	1.00	0.63	117.5
		G/C	20 (26.7%)	8 (32%)	1.35 (0.50-3.64)		
		C/C	1 (1.3%)	1 (4%)	3.37 (0.20-57.04)		
	Baskın	G/G	54 (72%)	16 (64%)	1.00	0.45	116.0
		G/C+C/C	21 (28%)	9 (36%)	1.45 (0.55-3.78)		
	Çekinik	G/G+G/C	74(98.7%)	24 (96%)	1.00	0.44	115.9
C/C		1 (1.3%)	1 (4%)	3.08 (0.19-51.21)			
GHRL rs26312	Eş baskın	G/G	53(70.7%)	16 (64%)	1.00	0.81	118.1
		A/G	20(26.7%)	8 (32%)	1.32 (0.49-3.57)		
		A/A	2 (2.7%)	1 (4%)	1.66 (0.14-19.48)		
	Baskın	G/G	53(70.7%)	16 (64%)	1.00	0.54	116.1
		A/G+A/A	22(29.3%)	9 (36%)	1.36 (0.52-3.53)		
	Çekinik	G/G+A/G	73(97.3%)	24 (96%)	1.00	0.74	116.4
A/A		2 (2.7%)	1 (4%)	1.52 (0.13-17.53)			
GHRL rs27647	Eş baskın	T/T	26(34.7%)	16 (64%)	1.00	0.037	111.9
		C/T	39 (52%)	7 (28%)	0.29 (0.11-0.81)		
		C/C	10(13.3%)	2 (8%)	0.32 (0.06-1.68)		
	Baskın	T/T	26(34.7%)	16 (64%)	1.00	0.01	109.9
		C/T+C/C	49(65.3%)	9 (36%)	0.30 (0.12-0.77)		
	Çekinik	T/T+C/T	65(86.7%)	23(92%)	1.00	0.46	115.9
C/C		10(13.3%)	2 (8%)	0.57 (0.12-2.77)			
GHRL rs35683	Eş baskın	C/C	18 (24%)	13 (52%)	1.00	0.011	109.4
		C/A	46(61.3%)	7 (28%)	0.21 (0.07-0.61)		
		A/A	11(14.7%)	5 (20%)	0.63 (0.18-2.25)		
	Baskın	C/C	18 (24%)	13 (52%)	1.00	0.01	109.9
		C/A+A/A	57 (76%)	12 (48%)	0.29 (0.11-0.75)		
	Çekinik	C/C+C/A	64(85.3%)	20 (80%)	1.00	0.54	116.1
A/A		11(14.7%)	5 (20%)	1.45(0.45-4.69)			
GHRL rs3755777	Eş baskın	G/G	44 (58.7%)	16 (64%)	1.00	0.21	115.3
		G/C	30 (40%)	7 (28%)	0.64 (0.24-1.75)		
		C/C	1 (1.3%)	2 (8%)	5.50 (0.47-64.88)		
	Baskın	G/G	44 (58.7%)	16 (64%)	1.00	0.64	116.2
		G/C+C/C	31 (41.3%)	9 (36%)	0.80 (0.31-2.04)		
	Çekinik	G/G+G/C	74 (98.7%)	23 (92%)	1.00	0.12	114.1
C/C		1 (1.3%)	2 (8%)	6.43 (0.56-74.25)			
GHSR rs509035	Eş baskın	G/G	46 (61.3%)	14 (56%)	1.00	0.73	117.8
		A/G	26 (34.7%)	9 (36%)	1.14 (0.43-2.99)		
		A/A	3 (4%)	2 (8%)	2.19 (0.33-14.45)		
	Baskın	G/G	46 (61.3%)	14 (56%)	1.00	0.64	116.2
		A/G+A/A	29 (38.7%)	11 (44%)	1.25 (0.50-3.12)		
	Çekinik	G/G+A/G	72 (96%)	23 (92%)	1.00	0.45	115.9
A/A		3 (4%)	2 (8%)	2.09 (0.33-13.27)			
GHSR rs565105	Eş baskın	T/T	46 (61.3%)	16 (64%)	1.00	0.045	112.3
		G/T	29 (38.7%)	7 (28%)	0.69 (0.25-1.89)		
		G/G	0 (0%)	2 (8%)	NA (0.00-NA)		
	Baskın	T/T	46 (61.3%)	16 (64%)	1.00	0.81	116.4
		G/T+G/G	29 (38.7%)	9 (36%)	0.89 (0.35-2.28)		
	Çekinik	T/T+G/T	75 (100%)	23 (92%)	1.00	0.017	110.8
G/G		0 (0%)	2 (8%)	NA (0.00-NA)			

Haplotip Analizi

Grelin ve *Grelin reseptörüne* ait yedi adet SNP için; frekansı 0.01'den büyük olan 16 olası haplotip elde edilmiş, hasta ve kontrol grupları için gözlenen total haplotip frekansları ve istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 3'de verilmiştir. Permütasyon testi sonuçları 12. haplotip serisi hariç diğer tüm haplotip frekanslarının dağılımı T2DM hastaları ve kontroller arasında benzerlik olduğunu göstermektedir (Tablo 3). Yedi adet SNP için G-G-T-C-C-G-G varyantlarına sahip bireylerde T2DM hastalığına sahip olma riski istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (<0.0001).

Tablo 3. *Grelin* ve *grelin reseptörü* haplotipleri ve Tip 2 DM arasındaki ilişki

Haplotip	SNP*							Frekans	OR (95% CI)	p değeri
	1	2	3	4	5	6	7			
1	G	G	C	A	G	G	T	0.2258	1.00	---
2	G	G	T	C	G	G	T	0.1163	2.94 (0.67 - 12.97)	0.16
3	G	G	T	C	C	G	T	0.0829	4.18 (0.33 - 52.49)	0.27
4	G	G	T	C	C	A	T	0.0672	0.00	1
5	G	G	T	A	G	G	T	0.0636	2.88 (0.41 - 20.44)	0.29
6	C	A	T	C	G	A	T	0.0612	2.41 (0.28 - 20.70)	0.42
7	G	G	C	A	G	G	G	0.0522	0.00	1
8	G	G	T	C	G	G	G	0.0449	6.36 (0.58 - 70.03)	0.13
9	G	G	T	C	G	A	T	0.0402	9.53 (0.67 - 134.57)	0.099
10	C	A	T	C	G	G	T	0.0398	5.91 (0.26 - 136.25)	0.27
11	C	A	T	C	G	G	G	0.0388	2.40 (0.12 - 46.24)	0.56
12	G	G	T	C	C	G	G	0.0249	38 (0,9 – 250,25)	<0.0001
13	G	G	C	A	G	A	T	0.0241	3.92 (0.35 - 43.58)	0.27
14	G	G	C	C	G	G	T	0.02	0.00	1
15	G	G	T	A	C	G	G	0.018	5.78 (0.22 - 155.31)	0.3
16	C	A	T	A	G	G	T	0.01	-	-

SNP: 1 rs26311(-1062C/G, promotör bölge), 2 rs26312(-994C/T, promotör bölge), 3 rs27647(-604G/A, promotör bölge), 4 rs35683(A/C, intronik bölge), 5 rs3755777(-1500C/G, promotör bölge), 6 rs509035(g.7798C/T, intronik bölge), 7 rs565105 (g.9130G/A,G/C,C/T, 3'UTR bölgesi)

4. Tartışma ve Sonuç

Literatür araştırmamız sonucunda grelinin iştah, gıda alımı ve dolaylı olarak da insülin hormonu üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu peptitde meydana gelen değişimlerin T2DM, adipozite, obezite ve vücut ağırlığına yansıyan patolojik sonuçların kaçınılmaz olduğu sonucuna varılmıştır [20].

Yapılan bir çalışmada, grelinin pankreas β hücrelerinde glukozla uyarılan insülin sekresyonu (GSIS) üzerindeki inhibe edici etkisi araştırılmış ve grelinin (AG) MIN6 insülinoma hücrelerinde 5'-adenosine monophosphate (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz - uncoupling protein 2 (AMPK-UCP2) yolunu aktive ettiği belirtilmiştir. Dahası, bu yolun GSIS'i modüle ettiği ve bu nedenle grelinin insülin sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisinin de bu yol aracılığı ile gerçekleştiği ifade edilmiştir [21].

Elabadih ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, grelinin pankreas β hücrelerinin salgı granüllerinde insülin ile birlikte lokalize olduğu ve insülin üretimini artırdığı belirtilmiş ve diyabetik ratlarda 10^{-6} ve 10^{-12} M grelin uygulanmasının CRL11065 beta hücre hattında insülin salınımını anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir ($p < 0.01-0.04$) [22].

Son zamanlarda, genetik polimorfizmler üzerine yapılan araştırmalar T2DM'nin etiyolojisi patogenezinde bu polimorfizmlerin potansiyel rolünü ortaya koymaktadır [23]. Bazı GWAS çalışmalarında, *GHRL* ve *GHSR* genlerinin bulunduğu 3. kromozomun belirli alanlarının metabolik sendromla dolayısıyla da bu sendromun etiyolojisinde rol oynayan adipozite ve diyabet ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Grelinin sinyalizasyonu insülin ve glukoz metabolizması yoluyla adipoziteden etkilenebilmektedir. Çalışmaların çoğunda *grelin* geninin ve 5' flanking bölgesindeki polimorfizmler yoğun bir şekilde incelenirken, ekzon 3'te bulunan Leu72Met ve Arg51Gln polimorfizmleri de en çok çalışılan ekzonik SNP'lerdir. Çalışmaların bazıları *grelin* SNP'leri ile T2DM arasında ilişki olduğunu gösterirken bazıları ise negatif sonuçlar ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine *grelin* ve *GHSR* genlerinin kodlanmayan bölgelerinde yer alan SNP'ler çalışmaya dahil edilmiştir. Özellikle çalışmaya dahil ettiğimiz 4 SNP, *grelin* geninin promotör

bölgesinde yer almaktadır (rs3755777; -1500C>G, rs26311; -1062G>C, rs26312, -994C>T ve rs27647; -604G/A). Başlatma sahasının yukarısında yer alan promotor bölge, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Promotor bölgesindeki bir polimorfizm, transkripsiyon faktörü bağlanma bölgelerini değiştirmekte ve dolayısıyla da gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Bu işlevsel varyantlar, önemli ancak nispeten keşfedilmemiş genetik varyasyon sınıfını temsil ederler [24]. Çalışmamız ile *ghrelin* geni promotör bölgesinde belirlediğimiz 4 SNP'den sadece -604G/A varyantının T2DM ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p<0,01). T2DM ile ilişkili bulduğumuz diğer SNP de intron 1'de yer alan 62G/T varyantıdır (p<0,05). *GHSR* üzerinde belirlediğimiz intronik bölgede lokalize 2 SNP'nin ise T2DM ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

Kore kohortunda, akraba olmayan toplam 760 Tip 2 diyabet hastası (yaş: 59 ± 10 yıl, 354 erkek, 406 kadın) ve 641 diyabetik olmayan bireylerin (yaş: 65 ± 4 yıl, 287 erkek, 354 kadın) katılımı ile yapılan bir araştırmada *ghrelin* genine ait - 1500 C> G (rs3755777), -1062G> C (rs26311), - 994C> T (rs26312), +408C>A (Leu72Met) (rs696217) SNP'leri genotiplenmiş ve Tip 2 diyabet hastalarında bu 4 polimorfizmin genotip dağılımları kontrol grubu ile benzer bulunurken, bu polimorfizmler, özellikle de 1062C alleli yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), açlık plazma glukozu HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) gibi diyabetle ilişkili birkaç fenotip ile de ilişkili bulunmuştur [25].

Mora ve arkadaşları 2015 yılında 413 erkek/411 kadın metabolik sendromlu yaşlı İspanyol popülasyonunda -994CT (rs26312), -604GA (rs27647), -501AC (rs26802), R51Q (rs34911341), M72L (rs696217) ve L90G (rs4684677) *GHRL* polimorfizmlerini incelemişler ve M72L'nin A allelinin, obezite riskini artırırken, -604GA G allelinin ise obezite riskini azalttığı sonucunu elde etmişler. Yine aynı çalışmada -501A/C polimorfizminin AA genotipi ise azalmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu toplumda çalışılan SNP'lerin sistolik- diyastolik kan basıncı seviyeleri, hipertansiyon, glukoz seviyeleri ve diyabet ile hiçbir ilişkisi bulunamamıştır [26].

Çalışmamız sonucunda T2DM ile ilişkilendirdiğimiz fakat diğer polimorfizmlere göre literatürde hakkında çok daha az çalışmaya rastlanılan *ghrelin* rs35683 varyantı ise VKİ ile ilişkilendirilmektedir [27, 28].

2017 yılında, Suudi popülasyonunda, 107 T2DM'li ve 101 sağlıklı birey ile *GHRL* rs696217 TG, rs27647 CT, rs2075356 CT ve rs4684677 AT ve *GHSR* rs509030 GC SNP'lerinin analizi yapılmış ve bu SNP'lerin hiçbiri T2DM, insülin direnci veya plazma *ghrelin* seviyeleri ile ilişkilendirilmemiştir [20]. Bizim çalışmamızda ise *GHRL* rs27647 CT genotipi T2DM ile ilişkili bulunmuştur.

Ghrelin rs27647 CT polimorfizminin de dahil edildiği bir diğer çalışmada, *GHRL* ve *GHSR* SNP'lerinin obezite, yeme davranışı ve glukoz metabolizmasıyla bağlantısı araştırılmış, *GHRL* rs4864677 ve *GHSR* rs572169 polimorfizmlerinin obezite ile ilişkili olduğu, *ghrelin* varyantı rs27647'nin ise insülin salgılanmasını/direncini etkileyebileceği bildirilmiştir [16].

Çalışmamızda *GHSR* rs509035 AA genotipine sahip bireylerin, GG ve AG genotipine sahip olanlara kıyasla Tip2DM'a yatkınlık oluşturmada daha çok duyarlı olduğu görülmüştür (OR = 2.09; P = 0.45). G alleline göre A allelinin hastalık riskini arttırdığının belirlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamadığı belirlenmiştir. Çalıştığımız bir diğer *GHSR* varyantı olan rs565105 için vaka grubunda GG genotipine sahip bireyler olmadığından istatistiksel değerlendirmeler sağlıklı sonuçlar vermiş ve bu SNP Tip2DM ile istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir.

GHRL göre çok daha az literatür çalışması mevcut olan *GHSR* polimorfizmlerinin analiz edildiği bir çalışmada, 507 orta yaşlı, aşırı kilolu ve glukoz toleransı bozuk bireylerin katılımıyla, *GHSR*'nin 5' bölgesinde yer alan rs6772676, rs474225, rs490683, rs9819506, ekzon 1'de yer alan rs495225 ve 3' bölgesindeki rs509035 ile rs565105 SNP'lerinin analizi yapılmıştır. Bu çalışmadaki veriler rs490683 ve bizim çalışmamızda da yer alan rs509035 varyantının kilo kaybı ve glukoz metabolizması ile ilişkili bulunurken, *GHSR* geninin promotor bölgesindeki rs490683 ve rs9819506 vücut ağırlığı ve VKİ'deki değişiklik ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamız ile aynı sonucu paylaşan bu literatürde de *GHSR* rs495225 ve rs565105 SNP'leri obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmemiştir [29].

GHSR rs292216 ve rs509035 genotiplerinin incelendiği ve 78 obez kadından dahil edildiği çalışma ile söz konusu varyantların diyet alımı ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur [30].

Ghrelin hormonu iştahın düzenlenmesinde, uzun ve kısa dönem enerji homeostasisinde hayati fonksiyona sahiptir. Günümüzde T2DM pandemisi ciddi halk sağlığı sorunudur. Bu çalışma ve diğer yapılan çalışmalar, *ghrelin* ve *ghrelin* sinyal yolunun T2DM yönetiminde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. T2DM tedavisinde *ghrelin* ve *ghrelin* sinyal yolağına karşı geliştirilecek olan antagonistlerin etki faktörlerinin değerlendirmesinde genotipik yapı ve genotipik yapının ortaya çıkardığı fenotipik özellikler son derece önemlidir. Farmakolojik tedavi stratejilerinde bireysel

farklılıklara bağlı değişiklikler, uygulanan tedavinin hem etkinliği hem de hasta refahı açısından göz önüne alınması gereken bir konudur. Kalıtsal yatkınlığı olan T2DM gibi çok faktörlü kompleks hastalıkların hayatın erken döneminde kalıtsal bileşenlerinin belirlenmesi, yaşam tarzı ve çevre faktörüne karşı düzenlemeler yapılabilmesine ve dolayısıyla da T2DM ile mücadelede önemli imkanlar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamız *GHRL* -604G/A polimorfizminin A allelinin ve +64GT polimorfizminin GT genotipinin Türk toplumuna ait kesit-alanda Tip 2 diyabete karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Fakat çalışmamızda örneklem sayısının düşük olması bu duruma gölge düşürmektedir ve bir ön çalışma olarak dikkate alınması gerekmektedir. Örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu gelecekteki çalışmaların, ilişkiyi tanımlamada oldukça etkili olacağı ve gen-gen etkileşimlerinin de araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 4311-GÜP-15 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.

Çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 09.07.2015 tarihli ve 151 sayılı kararı ile etik kurul izni alınarak gerçekleştirildi.

Kaynakça

- [1] International Diabetes Federation 2019. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.
- [2] World Health Organization 2021. Diabetes. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed on 5 December 2021).
- [3] American Diabetes Association 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37, S81–S90.
- [4] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2003. *Diabetes Care* 26, S5–S20.
- [5] Loktionov A 2003. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem.* 14(8):426–51.
- [6] Kido, Y. 2017. Gene–environment interaction in type 2 diabetes. *Diabetology international*, 8(1), 7-13.
- [7] Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgard C, Harris JR, Kaprio J, Lyle R, Magnusson PK, Mather KA, Ordonana JR, Perez-Riquelme F, Pedersen NL, Pietilainen KH, Sachdev PS, Boomsma DI, Spector T 2015: The concordance and heritability of type 2 diabetes in 34,166 twin pairs from international twin registers: the Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet* 18:762–771.
- [8] Costa V, Casamassimi A, Ciccociola A 2010. Nutritional genomics era: opportunities toward a genome-tailored nutritional regimen. *J Nutr Biochem.* 21(6):457–67.
- [9] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, et al. 1999 Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 656–660.
- [10] Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, et al. 2001 In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 54–61.
- [11] Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL 2008. Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone. *Cell* 387–396.

- [12] Hassouna R, Zizzari P, Tolle V, 2010. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of GH secretion, body composition and food intake. *Journal of Neuroendocrinology* 794–804.
- [13] Baessler, A., Hasinoff, M., Fischer, M. 2005. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes*. 54:259–67.
- [14] Baessler, A, Fisher, M, Mayer, B. 2007. Epistatic interaction between haplotypes of the ghrelin ligand and receptor genes influence susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Human Molec Genet*. 16:887–99.
- [15] Zavarella, S., Petrone, A., Zampetti, S. 2008. A new variation in the promoter region, the –604 C>T and the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene are associated with the protection to insulin resistance. *Int J Obes*. 32:663–8
- [16] Gueorguiev, M., Lecoœur, C., Meyre, D., Benzinou, M., Mein, C. A., Hinney, A., Froguel, P. 2009. Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity*, 17(4), 745-754.
- [17] Liu, B., Garcia, E. A., & Korbonits, M. 2011. Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) and ghrelin O-acyl transferase (GOAT) genes. *Peptides*, 32(11), 2191-2207.
- [18] Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
- [19] Gueorguiev M, Korbonits M, 2013. Genetics of the ghrelin system. *Endocr Dev. Basel, Karger*, 25, 25–40 (DOI: 10.1159/000348665)
- [20] Joatar F, et al. 2017. Leu72Met and other intronic polymorphisms in the GHRLand GHSR genes are not associated with type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, or serum ghrelin levels in a saudi population. *Endocrinol Metab* 32:360-369.
- [21] Wang Y, et al. 2010. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK–UCP2 pathway in b cells. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 201; 584, 1503–1508.
- [22] Elabadalah H, Hameed R, D'Souza C, Mohsin S, Adeghate E, 2020. Exogenous ghrelin increases plasma insulin level in diabetic rats. *Biomolecules*, 10, 633; doi:10.3390/biom10040633
- [23] Pulkkinen L, Ukkola O, Kolehmainen M, Uusitupa M, 2010. Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *International Journal of Peptides* Volume Article ID 248948, 11 pages doi:10.1155/2010/248948
- [24] Chorley, B. N., Wang, X., Campbell, M. R., Pittman, G. S., Noureddine, M. A., & Bell, D. A. 2008. Discovery and verification of functional single nucleotide polymorphisms in regulatory genomic regions: current and developing technologies. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 659(1-2), 147-157.
- [25] Choi HJ, et al. 2015. Polymorphisms in the ghrelin gene are associated with serum high-density lipoprotein cholesterol level and not with type 2 diabetes mellitus in koreans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11):4657– 4663.
- [26] Mora M, Adam V, Palomera E, Blesa S, Díaz G, Buquet X, et al. 2015 Ghrelin Gene Variants Influence on Metabolic Syndrome Components in Aged Spanish Population. *PLoS ONE* 10(9): e0136931. doi:10.1371/journal.pone.0136931
- [27] Li P, et al. 2014. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a european american population. *Int J Obes (Lond)*. 38(5): 724–729. doi:10.1038/ijo.2013.140.
- [28] Chung W, et al. 2009. Analysis of 30 genes (355 snps) related to energy homeostasis for association with adiposity in european-american and yup'ik eskimo populations. *Hum Hered* 67:193–205.
- [29] Mager U, Degenhardt T, Pulkkinen L, Kolehmainen M, Tolppanen A-M, et al. 2008. Variations in the Ghrelin Receptor Gene Associate with Obesity and Glucose Metabolism in Individuals with Impaired Glucose Tolerance. *PLoS ONE* 3(8): e2941. doi:10.1371/journal.pone.0002941.
- [30] Luglio HF, Ingriyani CG, Huriyat E, Julia M, Susilowat R, 2014. *Int J Mol Epidemiol Genet* 5(4):195-19.

Öğrencilerin Organ Bağışı Hakkındaki Düşüncelerinin Belirlendiği Fenomenolojik Bir Çalışma

A Phenomenological Study Determining Students' Opinions About Organ Donation

Gülay OYUR ÇELİK^{1*}, Büşra DALFİDAN¹

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma öğrencilerin organ bağışına ilişkin düşüncelerinin, izletilen organ bağışı temalı film ve videolardan etkilenip etkilenmediğini incelemek amacıyla planlanmıştır.

Materyal-metot: Çalışma tanımlayıcı tipte olup, nitel ve nicel araştırma teknikleri birlikte kullanılmıştır. Üç aşamalı olarak planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 21 hemşirelik öğrencisi 2 gruba bölünmüş ve her iki gruba da farklı 2 film ve aynı kamu spotları izletilmiştir. Öğrencilere organ nakliyle ilgili 2 film ve organ nakline özendirici 3 video (kamu spotu/reklam) izletilmiştir. Öğrencilerin organ bağışına ilişkin ve film/video sonrası düşünce değişikliklerini sorgulayan yarı yapılandırılmış soru formunda 19 soru bulunmaktadır. Çalışma sürecinde elde edilen veriler araştırmacılar tarafından manuel olarak transkript edilmiş, benzer veriler temalar çerçevesinde kodlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılmaya gönüllü olan öğrencilerin yaş ortalaması 21,38±1,46 olup 15 (%71,4)'i kadındır. Her iki grubun da filmi/videoları izledikten sonraki görüşleri/söylemleri doğrultusunda 4 ana tema ve her ana temanın altında farklı alt temalar belirlenmiştir. Bu ana temalar "1.filmle ilgili çıkarımlar (sağlık politikaları, empati, sosyal medya, maddi yetersizlik algısı alt temaları)", "2.filmle ilgili çıkarımlar (cesaretlendirme alt teması)", "videolar/kamu spotları ile ilgili çıkarımlar (dini destek, organ bağışının başkaları için önemi, videoları teşvik edici-bilgilendirici bulma alt temaları)" ve "öğrenci önerileri"dir.

Sonuç: Öğrencilerin çoğunluğu izledikleri filmleri ve videoları etkileyici bulmuştur. Videoların kısa olmasının organ bağışında daha etkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Film/videolar, öğrencilerin organ bağışına ilişkin olumlu yöndeki görüşlerini pekiştirmiştir. Öğrenci görüşleri doğrultusunda oluşturulan temalarda "dini destek" alt teması ön plana çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Organ Nakli, Nitel ve Fenomenolojik Çalışma, Organ Bağışı, Dini Destek

Alınış / Received: 06.10.2021 Kabul / Accepted: 24.06.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objective: This study was planned to examine whether students' thoughts on organ donation are affected by the organ donation-themed films and videos.

Material-Method: The research is of descriptive type, qualitative and quantitative techniques were used together. A total of 21 nursing students were included in the study, which was planned in three stages, the students were divided into 2 groups and both groups watched 2 different movies and the same videos. Students were shown 2 films about organ transplantation and 3 videos encouraging organ transplantation. There are 19 questions in the semi-structured question form questioning the changes in the thoughts of the students about organ donation and after the film/video. The data obtained during the research process were manually transcribed by the researchers, and similar data were coded within the framework of the themes.

Results: The mean age of the students is 21.38 ± 1.46 and 15 (71.4%) of them are women. In line with the views of both groups after watching the movie/videos, 4 main themes and different sub-themes under each main theme were determined. These main themes were "Implications about the 1st movie (health policies, empathy, social media, perception of financial inadequacy)", "Implications about the 2nd movie (encouragement sub- theme)", "Implications about the videos (religious support, support the importance of organ donation for others, finding videos encouraging-informative)", and "student suggestions".

Conclusion: Most of the students found the movies and videos they watched impressively. They stated that short videos could be more effective in organ donation. The films/videos reinforced the positive views of the students on organ donation. The "religious support" sub-theme came to the fore in the themes created in line with student opinions.

Keywords: Organ Transplantation, Qualitative and Phenomenological Study, Organ Donation, Religious Support



1. Giriş

Tıptaki birçok gelişmeye rağmen organ nakli, son dönem organ yetmezliği olanlar için tek tedavi seçeneğidir [1,2]. Maalesef birçok hasta nakil beklerken yaşamını yitirmektedir. Günümüzde organ nakli için bekleme listesinde bulunanların sayısının artmasıyla dünya çapında organ nakli talebi artmaktadır. Tüm dünyada canlı donör nakilleri çok olmasına rağmen kadavradan nakiller yetersizdir [3-5]. Kadavradan organ nakillerinin artırılabilmesi için dünya çapında organ bağışının teşvik edilmesi önemlidir [3]. Organ bağışı kişisel bir durum olsa bile, tıbbi, yasal, etik, örgütsel ve sosyal yönleri olan karmaşık ve çok boyutlu bir süreçtir [2].

Organ bağışı sürecini kolaylaştırmada hemşireler önemli bir rol oynamaktadır. Hemşireler, organ bağışı için aile onayı olarak nakledilebilir organların kaybını önlemeye yardımcı olabilecek, organ bağışı sürecini kolaylaştıran kilit faktörler olarak kabul edilir [2].

Geleceğin sağlık profesyonelleri olan hemşirelik öğrencileri, organ bağışı konusunda topluma örnek olmaktadır. Bu bağlamda hemşirelik öğrencilerinde, toplum eğitimi konusunda önemli role sahip oldukları bilincinin oluşturulması, gelecekteki bağış oranlarının artmasını sağlayacaktır [6,7].

Ayrıca Türkiye'de Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere birçok kurum ve kuruluş tarafından organ bağışı kampanyaları yürütülmekte ve teşvik amacıyla internet ya da televizyon aracılığıyla videolar yayınlanarak bağış oranları artırılmaya çalışılmaktadır.

Bu bağlamda çalışma, öğrencilerin organ bağışına ilişkin düşüncelerinin, izletilen organ bağışı temalı film ve videolardan etkilenip etkilenmediğini incelemek amacıyla planlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Araştırmanın Tipi: Çalışma tanımlayıcı tipte olup, nitel ve nicel araştırma teknikleri birlikte kullanılmıştır. Nitel araştırmalar “gözlem, görüşme ve döküman analizi gibi nitel veri toplama tekniklerinin kullanıldığı, algıların ve olayların doğal ortamda gerçekçi ve bütüncül bir biçimde ortaya konmasına yönelik nitel bir sürecin izlendiği araştırma” olarak tanımlanır [8,9]. Nitel araştırma yöntemlerinden biri olan fenomenolojik tipteki araştırmalar ise, katılımcıların deneyimlerine, nasıl ifade ettiklerine ve onları nasıl etkilediğine odaklanır. Bu tip araştırmalar ö zellikle katılımcıların bakış aç ı ları ve onlar için ne anlam ifade ettiğini ortaya koyar [10].

Araştırmanın Yeri ve Ö rnekleme: Çalışmanın ö rneklemini İzmir’de bir üniversitenin hemşirelik bölümündeki çalışmaya katılmaya gönüllü olan 21 hemşirelik öğrencisi oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları: Çalışma 3 aşamalı olarak planlanmıştır. 1. aşamasında tüm öğrencilerin organ nakline ilişkin düşünceleri sorulmuştur. 2. aşamasında öğrencilere organ nakliyle ilgili 2 film ve organ nakline özendirici 3 video (kamu spotu/reklam) izletilmiştir. 3. aşamasında ise izledikleri film ve videolardan sonra organa ilişkin görüşleri ve düşüncelerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığı ve ne hissettiklerine ilişkin sorular sorulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilere 19 sorudan oluşan yarı yapılandırılmış soru formu verilerek organ bağışına ilişkin düşünceleri alınmıştır. Yarı yapılandırılmış soru formunda, öğrencilerin yaşı, cinsiyeti, sınıfı gibi demografik bilgileri ve organ bağışıyla ilgili sorular yer almaktadır. Ayrıca organ bağışına ilişkin düşüncelerinin film ve videoları izledikten sonra değişimini sorgulayan açık uçlu sorular da bulunmaktadır.

Veri toplama 3 aşamadan oluşmuştur. İlk aşamasında öğrencilerin film ve video izlemeden önceki organ bağışına ilişkin düşüncelerini yazarak açıklamaları istenmiştir. Öğrenciler arasında kura çekilerek 2 ayrı grup oluşturulmuştur. Birinci gruba 1 saat 56 dakikalık “1. Film”, 2. gruba ise 1 saat 58 dakikalık “2. Film” izletilip filmden sonraki organ bağışına ilişkin düşüncelerindeki değişiklik sorgulanmıştır. Daha sonra her iki gruba da aynı olmak üzere ortalama 4 dakikalık 3 video (kamu spotu/reklam) izletilip videolardan sonraki organ bağışına ilişkin düşüncelerindeki değişiklik sorgulanmıştır. Üçüncü aşamada ise film ve video gösterimi bittikten sonra öğrencilerin organ bağışına ilişkin düşüncelerini, videoların mı yoksa filmin mi daha çok etkilediği sorgulanmıştır.

İzletilen filmler tanınmış oyuncuların olduğu, organ bağışını dolaylı olarak anlatan, akış ve müzikleri ile duyguları harekete geçiren, sorgulatici ve gündemde olan filmler içinden seçilmiştir. Seçilen kamu spotları/videolar da geçerliliği ve denetimi gerçekleştirilmiş, belirli kurumlar tarafından hazırlanan, medyada takibi yapılan videolardır. Videolardan her biri farklı yapısal ve konusal özelliklere sahiptir. İzletilen videolardan/kamu spotlarından bir tanesi manevi duyguları ön plana çıkaran özelliğe sahipken, bir diğeri bilgilendirici ve teşvik edici özelliğe sahiptir. Bir diğ er video ise izleyenlerin duygularına hitap edeci ve daha çok duygusallık ön plandadır.

Verilerin Değerlendirilmesi: Çalışmanın veri analizi üç aşamalı (betimleme, analiz ve yorumlama) olarak gerçekleştirilmiştir [9]. Çalışma sürecinde elde edilen veriler araştırmacılar tarafından manuel olarak transkript edilmiştir. Niteliksel veri analizinde (1.aşama) verilerin kodlanması, (2.aşama) temaların oluşturulması, (3.aşama) temalara göre alt kodlarının oluşturulması ve tanımlanması, (4.aşama) bulguların yorumlanması olmak üzere 4 aşamalı olan tematik içerik analizi kullanılmıştır. Bu analizde temelde yapılan işlem, birbirine benzeyen verileri belirli kavramlar ve temalar çerçevesinde bir araya getirmek ve bunları okuyucunun anlayabileceği şekilde düzenleyerek yorumlamaktır [9-11]. Bu bağlamda çalışmadan elde edilen ve birbirine benzeyen veriler temalar çerçevesinde kodlanmıştır. Kodlanan metinler, araştırmacılar tarafından tartışılarak temalar ve alt temalar altında gruplandırılmıştır. Veriler, temalar çerçevesinde öğrencilerin film/video öncesi ve sonrasındaki organ bağışına ilişkin ifadelerinden yola çıkarak yapılandırılmıştır.

Etik Boyutu: Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan “Etik Kurul Onayı” alınmıştır. (Karar No:276, Tarih: 30.05.2019) Çalışmanın yürütüleceği üniversitesinin Hemşirelik Bölümü’nden kurum izni alınmıştır. Veriler, öğrenciler üzerinden hiçbir şekilde çıkar ilişkisi ve baskı olmaksızın çalışmaya katılmaya gönüllü öğrencilerden uygun bir

zamanda/günde toplanmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü öğrencilerden yazılı onam (Bilgilendirilmiş Olur) alınmıştır.

3. Bulgular

Çalışma, nitel araştırma yöntemlerinden biri olan fenomenolojik tipte olduğu için bulgular ve tartışma birlikte sunulmuştur.

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan öğrencilerin yaş ortalaması $21,38 \pm 1,46$ olup 15 (%71,4)'i kadındır.

Burra ve ark.'nın [12] tıp fakültesi öğrencilerinin organ bağıışı düşüncelerinin incelediği çalışmasında, cinsiyete göre kadınlar ile erkekler arasındaki istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Fakat aynı çalışmada [12] organ bağıışı konusunda kadınların tutumları, erkeklere göre daha olumluyken, bu çalışmada her iki cinsiyet arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır.

Öğrencilerin 11 (%52,4)'inin büyükşehirde oturduğu, 16 (%76,2)'sının Anadolu Lisesi mezunu olduğu, 18 (%85,7)'inin ise ikinci bir üniversite okumadığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Öğrencilerin sosyodemografik özellikleri

Özellikler	n	%
Genel yaş ort±SS:21,38±1,46 (min:20- maks:26)		
Cinsiyet		
Kadın	15	71,4
Erkek	6	28,6
Yerleşim Yeri		
İlçe	7	33,3
İl	3	14,3
Büyükşehir	11	52,4
Mezun Olunan Lise		
Fen Lisesi	2	9,5
Anadolu Öğretmen Lisesi	1	4,8
Anadolu Lisesi	16	76,2
İmam Hatip Lisesi	1	4,8
Sağlık Meslek Lisesi	1	4,8
İkinci Üniversite Okuma Durumu		
Evet	3	14,3
Hayır	18	85,7

Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma, min:minimum, max:maksimum

Öğrencilerin organ bağıışına ilişkin ve diğer bilgileri incelendiğinde 16 (%76,2)'sının organ bağıışına yönelik özel bir eğitim almadığı, 20 (%95,2)'sinin organ bağıışında bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Öğrenciler organ bağışına ilişkin diğler bilgileri

Bilgiler	n	%
Organ bağışına ilişkin eğitim alma durumu		
Evet	5	23,8
Hayır	16	76,2
Organ Bağışlama Durumu		
Evet	1	4,8
Hayır	20	95,2
TV İzleme Durumu		
Evet	8	38,1
Hayır	13	61,9
Kamu Spotu İzleme Durumu		
Evet	16	76,2
Hayır	5	23,8
Sosyal Medya Kullanma Durumu		
Evet	20	95,2
Hayır	1	4,8
Sosyal Medyada Video İzleme Durumu		
Evet	18	85,7
Hayır	3	14,3

Benzer bir çalışmada da öğrencilerin organ bağış konusunda yeterli bilgi sahibi olmamalarının organ bağışına engel olduğu belirtilmiştir [13]. Yapılan bu çalışmada organ bağışında bulunmayan öğrencilerin görüşlerine bakıldığında Korkmaz'ın çalışmasına benzer gerekçelerin olduğu saptanmıştır. Korkmaz'ın [13] çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da öğrenciler genel olarak organ bağışına yönelik olumlu bir bakış açısına sahip olduklarını fakat konu ile ilgili bilgi eksikliği, dini açıdan uygunluk olup olmadığı, ailelerin korumacı davranış/üzüntü içerisinde organ başına olumlu bakmadıkları gibi gerekçeleri nedeniyle bağış yapmaktan çekindiklerini ifade etmişlerdir:

...organ bağışında bulunmak istemem aileme zor geliyor ama onlara böyle bir durumla karşılaşırlarsa organ bağış yapmalarının önemini vurguladım. İlk olarak organ bağışçısı olmama annem karşı çıktı... (Anket 1, 2.grup)

...Aileler hassas ve üzüntülü oldukları için yeterince olumlu düşünememektedirler... (Anket 6, 2.grup)

...bağış yapmak isteyen insan sayısı az. Kimisi dini kimisi de başka sebeplerden dolayı bağış yapmak istemiyor... (Anket 14, 1.grup)

...Toplum olarak bu konu hakkında çok bilgiye sahip olduğumuzu düşünmüyorum. Tabi bu konunun dini boyutunun da önemli olduğunu düşünüyorum... (Anket 20, 1.grup)

Çalışma kapsamına alınan öğrencilerin hemşirelik bölümünde oldukları göz önünde bulundurulduğunda müfredat kapsamında ana/seçmeli dersler içerisinde organ bağışına ilişkin bilgiler almalarna rağmen konuya ilişkin özel bir eğitim almadıkları saptanmıştır (%76,2).

Sağlık Meslek Yüksekokulu son sınıf öğrencileriyle yapılan bir çalışmada, katılımcıların %39,5'inin organ bağış konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu belirlenmiştir [14]. Bilgilerinin yeterli olduğunu düşünenler ise ilk sırada gördükleri dersleri, ikinci sırada medyayı kaynak olarak belirtmiştir. Aynı çalışmada organ bağış konusunda kararsız olduğunu ifade edenlerin çoğunluğu konu hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı belirtilmiştir [14]. Bu çalışma sonuçlarına göre benzer şekilde öğrencilerin organ bağışına yönelik önyargılı/kararsız olmaları, konu ile ilgili bilgi eksiklerinden kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda çalışmanın yapıldığı grubun hemşirelik öğrencileri olması ve gelecekte sağlık alanında olduğu gibi organ bağış konusunda da toplumda eğitici rol alabilecekleri, topluma bu anlamda örnek

olabilecekleri göz önüne alındığında eğitimin önemi ön plana çıkmaktadır. Organ bağışına ilişkin doğru ve güvenilir eğitimin verilmesiyle toplumda özellikle önyargılı/kararsız olan kesimin organ bağışına olumlu bakış açısına sahip olacakları düşünülmektedir.

Çalışmada öğrencilerin 13 (%61,9)'ünün günlük yaşamda televizyon izlemediği, 16 (76,2)'sinin kamu spotu izlediği, 20 (%95,2)'sinin sosyal medya kullandığı ve 18 (85,7)'inin sosyal medyadaki videoları izledikleri belirlenmiştir (Tablo 2).

Özmen ve ark. [15] tarafından yapılan çalışmada katılımcılar organ bağışı ile ilgili bilgileri, en fazla yayın organlarından edindiklerini ifade etmiştir.

Yapılan birçok benzer çalışmalara bakıldığında öğrencilerin daha çok medyayı bilgi kaynağı olarak kullandıkları bilinmektedir [14,16,17]. Bu çalışmanın sonuçlarında öğrencilerin gün içerisinde sosyal medyada daha çok zaman harcadıkları, televizyon izleme oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bağlamda kamu spotlarının/bilgilendirici videoların televizyonun yanı sıra sosyal medyada da dolaşımının sağlanması özellikle de yetişmekte olan genç neslin organ bağışına yönelik bilgisini ve farkındalığını artıracığı görüşünü ortaya çıkarmıştır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 21 öğrenci 2 gruba bölünmüş ve her iki gruba da farklı 2 film ve aynı kamu spotları izletilmiştir. Öğrencilerin 10'u 1.grupta, 11'i ise 2.grupta yer almaktadır. Sosyodemografik özellikler ve organ bağışına ilişkin diğer bilgiler ile her 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Öğrencilerin film öncesi, sonrası ve kamu spotlarının izlenmesi sonrası açık uçlu sorular ile görüşleri alınmıştır. Öğrencilerin film ve video izlemeden önceki organ bağışına ilişkin görüşleri incelendiğinde; çoğunluğu yaşam hakkının tüm insanlar için geçerli olduğunu ve organ bağışı yaptıklarında kendilerini iyi hissedebileceklerini, organ bağışının başka insanlar için umut kaynağı olduğunu belirtmiş, bir kısım öğrenci ise konuya ilişkin yeterli bilgi almadıklarından dolayı organ bağışlama konusunda önyargılı ve kararsız olduklarını belirtmiştir:

“Organ bağışında bulunacak olmak kendimi daha iyi hissetmemi daha işe yarar hissetmemi sağladı...” (Anket 1, 2.grup)

“...Organ bağışı yaparak başka hayatlara dokunmaya fırsat oluyor. Başka kişilere umut kaynağı oluyor...” (Anket 5, 2.grup)

“...biz de organ bağışına önem verirsek başka canlara umut olur onlar için can oluruz...” (Anket 9, 2.grup)

...Organ bağışını bekleyen insanlar ve insanların aileleri umutla bekliyorlar. Bu umutlarının boşa çıkmaması ve yaşamaları mükemmel bir şey olur... (Anket 14, 1.grup)

...Organ bağışlayarak bir değil belki birden fazla insana umut, can olunabilir... (Anket 16, 1.grup)

“Her organ bir candır. Eğer başkalarına birer umut olup yaşamları sürdürmek için daha iyi imkanlar sunup hayatlarını devam ettirmeleri için çok iyi olabilir. Çünkü her birey yaşama hakkına sahiptir.” (Anket 4, 2.grup)

“...Kendim organ bağışında bulunmak istedim ama kafamda bulunan ön yargılar nedeniyle ve öldükten sonra bedenimin tek parça kalmasını istediğim için organ bağışı yapmak konusunda kararsız kalıyorum.” (Anket 2, 2.grup)

Yapılan benzer bir çalışmada organ bağışında bulunmak istemelerine gerekçe olarak; hasta bireyleri sağlığına kavuşturmak, başkalarının hayatını kurtarmak olarak ifade ettikleri görülmektedir [16]. Bir başka çalışmadaki katılımcılar ise organ bağışının yaşamsal önemi ve bir başkasına iyilik yapmak görüşüyle bağışta bulunmak istemişlerdir [5]. Öte yandan organ bağışı yapmak istemeyenler ise dini açıdan uygun olmadığını düşündüklerini, vücut bütünlüğünün bozulmasını istemediklerini, kendisi için hayati risk oluşturabileceğini ifade etmişlerdir [5]. Çin'de yapılan bir çalışmada katılımcıların geleneksel inançlar, ölümden sonra fiziksel bütünlüğün korunması düşüncesi gibi benzer nedenlerle organ bağışı yapmak istemedikleri belirtilmiştir [18]. Bu bağlamda konu ile ilgili yapılan yutdışı çalışmaları da göz önünde bulundurulduğunda yalnızca ülkemizde değil tüm dünyada manevi destek, organ bağışı için önemi bir konudur. Çalışmada öğrencilere film ve video izletilmeden önce alınan bilgiler

doğrultusunda çoğunluğun organ bağıışı ile ilgili olumlu görüşte olduğu, bir kısım öğrencinin maalesef organ bağıışına önyargılı oldukları ve bu önyargılarını ancak eğitim olarak ya da konuya ilişkin gerekli bilgilere ulaşarak doğru yerden bilgi olarak ortadan kaldırılabileceği görüşü ortaya çıkmıştır.

Her 2 filmin yasal telif hakları gereği isimleri ve yapısal özellikleri çalışma verilerinde belirtilmemiştir. Fakat organ bağıışını konu alan tanınmış filmler arasında yer almaktadır. Her 2 gruba farklı filmler, aynı videolar izletilmiştir. Farklı filmleri izleyen 2 grubun ifadeleri incelendiğinde filmlere ve videolara ilişkin farklı temalar belirlenmiştir. Her iki grubun da filmi/videoları izledikten sonraki görüşleri/söylemleri doğrultusunda 4 ana tema ve her ana temanın altında farklı alt temalar belirlenmiştir. Bu ana temalar “İlk filmle ilgili çıkarımlar (sağlık politikaları, empati, sosyal medya, maddi yetersizlik algısı alt temaları)”, “2.filmle ilgili çıkarımlar (cesaretlendirme alt teması)”, “videolar/kamu spotları ile ilgili çıkarımlar (dini destek, organ bağıışının başkaları için önemi, videoları teşvik edici-bilgilendirici bulma alt temaları)” ve “öğrenci önerileri” şeklindedir (Tablo 3).

Tablo 3: Ana temalar ve alt temaları

Ana Temalar	Alt temaları
TEMA 1: 1.Filmle İlgili Çıkarımlar	Sağlık Politikaları
	Empati
	Sosyal Medya
	Maddi Yetersizlik Algısı
TEMA 2: 2.Filmle İlgili Çıkarımlar	Cesaretlendirme
TEMA 3: Videolar/Kamu Spotları ile İlgili Çıkarımlar	Dini Destek
	Organ Bağıışının Başkaları için Önemi
	Videoları Teşvik Edici-Bilgilendirici Bulma
TEMA 4: Öğrenci Önerileri	-

Tema 1. İlk filmle ilgili çıkarımlar

Birinci grup öğrencilerinin izlediği film sonrasındaki görüşleri doğrultusunda sağlık politikaları, empati, sosyal medya, maddi yetersizlik algısı alt temaları oluşturulmuştur. İzletilen filmin yabancı olması nedeniyle sağlık politikaları ve işleyişi açısından ülkemizle farklılık göstermektedir. Öğrenciler filmde konusu geçen sağlık politikalarının organ bağıışında yeterli olmadığını, insanların bu konuda zorluklar yaşadığını, organ bağıışı konusunda devletin büyük etkisinin olduğunu, herkes için eşit ve ulaşılabilir türden sağlık politikaları ve yasaların da bu bağlamda düzenlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir:

...Hem sağlık politikaları, hem de bağıış yapabilecek insan bulmasının zorluğu filmde konu alınmış ve insanların en azından bu konuda düşünmeleri sağlamak, politikaların düzenlenmesi için bir ışık olmak amaçlanmıştır... (Anket 13, 1.grup)

...siyasetin ve medyanın sağlık kuruluşları üzerinde büyük etkisinin olduğunu düşünüyorum hangi kesimden insan olursa olsun herkese eşit ve ulaşılabilir bir türden sağlık politikaları düzenlenmelidir... (Anket 20, 1.grup)

... yasaların, daha da hasta dostu bir şekilde düzenlenmesi gerektiğinin farkına vardım... (Anket 21, 1.grup)

İlk filmi izleyen öğrenciler organ bağıışında empatinin önemini vurgulamışlar, filmi sosyal mesaj içerikli bulmuşlardır:

“... İnsanlar başına gelmeye kadar ya da birinin sesini duymadığı sürece harekete geçmiyor...” (Anket 16, 1.grup)

Merhamet ve empati sağlığın temelidir. Sadece biraz fazla sosyal mesaj içerikliydi. (Anket 17, 1.grup)

...empatiyi gerçek anlamda kurabilmeli. (Anket 18, 1.grup)

Sosyal medya günümüzde geniş kitlelere ulaşım kolaylığı sağlamaktadır. Öğrenciler de bu konuda sosyal medyanın halkın farkındalığının artması ve bilinçlenmesinde önemli rol oynadığını fakat sosyal medya fikirlerinin yasaların önüne geçemediğini belirtmişlerdir:

“Organ bağışında medyanın halkın bilinçlenmesinde çok büyük bir önemi olduğunu da görebiliyoruz.” (Anket 18, 1.grup)

“Filmde medyanın insanlara ulaşmanın kolaylığı vurgulansa da, medya ya da halkın genel fikri yasaların önüne geçemediği finalde belirtilmiş.” (Anket 18, 1.grup)

Öğrencilerin filmle ilgili değindikleri bir diğer konu ise maddi yetersizlik olmuştur. Filmde geçen organ nakli için hastanenin maddi talebinin aileyi zorlaması, öğrencileri derinden etkilemiş, bu konunun aileyi ve hastayı hem psikolojik hem de maddi açıdan zorladığını, zengin veya fakir tüm insanların yaşamaya haklarının olduğunu, ekonomik sınıf ayrımının sağlık için yapılmaması gerektiğini, özellikle de maduriyet yaşayan hastaların bürokratik, maddi ve manevi sıkıntılarının azaltılması gerektiğini belirtmişlerdir:

“... Parası olan yaşayabiliyor olmayan yaşayamıyor...” (Anket 14, 1.grup)

“Hastanın çektiği zorluk yanında ailenin de çektiği zorluklar var, hem psikolojik hem maddi açıdan zorlanıyor.” (Anket 16, 1.grup)

...Ben organ naklinin önemini biliyordum. Ama bu film bana farklı bir pencereden önemini gösterdi. İnsanların ekonomik olarak yetersiz olması sağlık haklarından yararlanamayacağı anlamına asla gelmemeli. Toplumda hangi sınıfta olursa olsun insanlar sağlık imkanlarından eşit şekilde yararlanabilmeli... sağlık politikaları her sınıfı değerlendirerek yapılmalı...(Anket 20, 1.grup)

...Mağduriyet yaşayan hastaların önündeki bürokratik ve maddi, manevi sıkıntıların azaltılması gerektiğini düşünmekteyim (Anket 21, 1.grup)

İlk filmi izleyen öğrencilerin genel görüşleri incelendiğinde, insan hayatının çok değerli olduğu, organ bağışının ne kadar önemli olduğu, hayata dokunan filmlerin farkındalık yaratma ve bilinçlendirme konusunda daha yararlı olacağı gibi olumlu görüşlerin yanı sıra; filmdeki karakterin kendi adaletini aramaya çalışmasını doğru olmadığı, filmde organ bağışıyla ilgili çok fazla özendirici ögenin bulunmadığı gibi olumsuz görüşler de ortaya çıkmıştır:

...insan hayatının çok değerli olduğunu ve organ bağışının ne kadar önemli olduğunu anlatan bir film. Film izlerken bir babanın çocuğu için her şeyi ama her şeyi yapabileceğini bir kez daha anladım. İnsan umudunu kesip kadere teslim olacağına ne olursa olsun savaştırmalı ve elinden nelerin gelebileceğinin farkında olmalıdır. Film çok güzeldi. (Anket 18, 1.grup)

...böyle hayata dokunan filmlerin organ bağışı konusunda daha yararlı olacağı inancındayım...(Anket 21, 1.grup)

Çalışmada birinci filmi izleyen öğrencilerin çoğunluğunun filmi izledikten sonraki organ bağışı konusundaki olumlu düşüncesi değişmemiş hatta pekiştirmiştir. Bu gruptaki azınlıkta (2 kişi) öğrenci ise başta kararsız ve ön yargılı olduğunu, fakat filmden etkilendiğini organ bağışının insanlar için ne kadar önemli olduğunun farkına vararak düşüncesinin olumlu yönde değiştiğini belirtmiştir.

Tema 2. İkinci filmle ilgili çıkarımlar

İkinci grup öğrencilerinin izlediği film sonrasındaki görüşleri doğrultusunda cesaretlendirme alt teması oluşturulmuştur. Öğrenciler izledikleri film sonrasında organ bağışına ihtiyacı olan insanların iyileştikten sonraki yaşamlarına şahit olmanın, organ bağışı sayesinde kendinden bir parçanın başka bir kişide hayat bulmasının tarif edilmez bir duygu olduğunu ve bu duygunun organ bağışı konusunda cesaretlendirdiğini ifade etmişlerdir:

“İnsanlara umut olup, onların yaşama sevincini, mutluluğunu arttırmak, filmdeki oyuncuların da gözlerinin içinin gülüyor olmaları, çok sevindirici...” (Anket 6, 2.grup)

“...Bir insanı mutlu etmek, yaşamasına olanak sağlamak paha biçilemez bir duygu. Aslında bir parçan hala yaşıyor ve başka insanlara hayat veriyor.” (Anket 9, 2.grup)

“Organ bağışısı konusunda biraz daha cesaretlendirdi.” (Anket 2, 2.grup)

İkinci filmi izleyen öğrencilerin genel görüşleri incelendiğinde olumlu olarak filmde etkilendiklerini, organ bağışısının bir insan hayatını ne kadar etkilediğini ve önemli olduğunu, farkındalığı arttırdığını, toplumun bilincinin artırılmasında bu tarz filmlerin yararlı olacağını belirtirken, olumsuz olarak ise filmde yer alan karakterin suçluluk hissederek yaşamını sonlandırarak organ bağışısında bulunmasını doğru bulmadıklarını, sağlıklı bir insanın yaşamını sonlandırarak bağışıda bulunmasının yanlış olduğunu, organ bağışısına olumsuz bakış açısına sahip olan bir kişinin filmde olumlu etkilenemeyeceğini belirtmişlerdir:

“Film insanlara organ naklinin ne kadar önemli olduğunu ve farkında değil belki ama bir kişi birkaç insanın hayatına tekrar yaşam kattı. Belki bizim için önemli olamayan yaşamın başkalarında yeni yaşamların başlangıcı olduğunu öğretti.” (Anket 7, 2.grup)

“Kişi organ bağışıcısı olmak için kendi canını hiçe saymamalı organ bağışısına olumsuz bakan birinin filmde olumlu etkileneceğini düşünmüyorum...”(Anket 1, 2.grup)

“...sağlıklı bir insanın olaydan etkilenip organlarını bağışlaması bana yanlış geldi.” (Anket 2, 2.grup)

Çalışmada ikinci filmi izleyen öğrenciler film ile ilgili olumsuz eleştirilerde bulunsalar da, organ bağışısına ilişkin baştaki olumlu düşünceleri değişmemiş, film sayesinde daha da olumlu bakmaya başladıklarını ifade etmişlerdir.

Tema 3. Videolar/kamu spotları ile ilgili çıkarımlar

Her iki gruba izletilen hem manevi, hem bilgilendirme, hem de duygusal gereksinimleri içeren kamu spotları/videolar doğrultusunda dini destek, organ bağışısının başkaları için önemi, videoları teşvik edici-bilgilendirici bulma alt temaları belirlenmiştir.

Dini destek alt temasının meneviyattan dolayı organ bağışısını etkilediği, daha çok ön plana çıktığı, insanların manevi değerler boyutunda, bir de yetkili ağızdan desteklendiği görüldüğünde organ bağışısına yönelik istek ve farkındalık artmıştır. Her ne kadar organ bağışısının bilimsel boyutunu kabullenseler de bilgilendirme, duygusallık yönünü de artırsa da bu doğrultuda maneviyat daha çok ön plana çıkmıştır.

“Özellikle toplumumuza dini olarak da organ bağışısının uygun, yapılabilir olduğunun açıklanması bağış oranlarını önemli derecede arttırdığını görmekteyiz...” (Anket 6, 2.grup)

...Videolar dini anlamda içimi rahatlattı... (Anket 13, 1.grup)

...özellikle Türkiye gibi islamiyetin çoğunluğu oluşturduğu toplumda diyanetin böyle bir kamu spotu oluşturma, halkı bilinçlendirmesi çok değerli... (Anket 19, 1.grup)

“Organ bağışısının başka birisi için ne kadar da önemli olduğunu fark ettirdi.” (Anket 2, 2.grup)

Toplumda organ bağışısının dini açıdan uygun olmadığı düşüncesi, bireylerin organ bağışısı yapma konusundaki yaygın endişelerdendir. Bu bağlamda toplumun organ bağışısına yönelik inançları ile ilgili yanlış ve korkuları organ bağışısına karşı bakış açılarını etkilemektedir [5].

Her iki gruba izletilen video/kamu spotu doğrultusunda dini destek alt teması ön plana çıkmıştır. Dini destek teması kapsamında insanların manevi açıdan destekleniyor olması organ bağışısına yönelimi artırmaktadır. İnsanlar bu işi bilimsel olarak yapsalar bile maneviyat duygusu geçmişte olduğu gibi, günümüzde ve hatta gelecekte tüm insanlar için önemli bir faktör olarak karşımıza çıkaracaktır. Bu nedenle organ bağış oranlarının artırılması için insanların inançları doğrultusunda dini açıdan desteklenmesi büyük bir önem arz etmektedir.

Öğrenciler izletilen video/kamu spotlarını organ bağışısına teşvik edici ve bilgilendirici bulmuş, topluma izletilmesinin organ bağış oranlarının yükseltilmesini sağlayacağını bildirmişlerdir:

“...Videolar daha çok manevi doyum hakkındaydı, organ bağışısına teşvik ediciydi...” (Anket 1, 2.grup) (Anket 15, 1.grup)

“...Bir videoda insanların din açısından organ bağışlarının uygun olmadığı fikrinin yanlış olduğunu, organ bağışlarının dini bir yanlışı olmadığını aktarmak istemiş...” (Anket 16, 1.grup)

“...Özellikle islamiyetin çoğunluğu oluşturduğu toplumda diyanetin böyle bir kamu spotu oluşturma, halkı bilinçlendirmesi çok değerli...” (Anket 19, 1.grup)

“...Bağışlanacak organları ve yaşamla bağdaştırılması, çok hoşuma gitti. Dini olarak da, diyanet işlerinin bu şekilde açıklayıcı ve teşvik edici spot hazırlamaları çok güzel...” (Anket 6, 2.grup)

“İzlediğim videolar, televizyonda olan kamu spotlarıydı. 1.videodaki sözler çok anlamlı. “ Kalbimi paylaşıyorum, seven kalpler yalnız kalmasin.” Bu sözler çok duygusal ve anlamlı. Bu tarz kısa videoları halkın daha fazla görmesinin gerekli olduğunu düşünüyorum.” (Anket 8, 2.grup)

Öğrencilerin video/kamu spotu izledikten sonraki organ bağı konusundaki olumlu düşüncesi değişmemiş, videolar/kamu spotları sayesinde farkındalıklarının arttığını, organ bağına yönelik düşüncelerini pekiştirdiğini ifade etmişlerdir. Ek olarak bağışlanabilecek bazı organlar (kornea gibi) hakkında daha öncesinden bilgi sahibi olmadıklarını, izletilen bilgilendirici videolar sayesinde bilgi edindiklerini ve bu durumun olumlu olarak etkilediğini belirtmişlerdir. Olumsuz olarak fikir değişikliği bildiren öğrenci bulunmamakla birlikte bir öğrenci (Anket 21, 1.grup) izletilen videoların toplumun her kesimine hitap etmediğini ifade etmiştir.

Tema 4. Öğrenci Önerileri

Öğrencilerin film ve videolardan sonraki önerileri ise toplumun bilgilendirilmesi, bu konuda eğitimlerin ve kamu spotlarının sıklaştırılması ya da daha etkili olabilecek, farkındalığı arttıracak kamu spotlarına/videolara yer verilmesi, organ bağına teşvik edici olarak toplumun manevi yönden desteklenmesinin önemli olduğu şeklindedir.

Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde organ bağına eğitimin ve manevi/dini duyguların organ bağına olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca bireylerin organ bağına ilişkin farkındalıkları ve bu konuya yönelik dini bilgileri arttıkça, endişeleri giderildiğinde organ bağına yönelik tutumlarının olumlu olarak değiştiği tespit edilmiştir [1,19].

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışma sonucunda her iki grup arasında ve filmler arasında herhangi bir fark ortaya çıkmamıştır. Öğrencilerin çoğunluğu izledikleri filmleri ve videoları etkileyici bulmuştur. Ayrıca video/kamu spotlarının da kısa ve anlaşılır olması açısından toplumu bilinçlendirmede ve farkındalığın artırılmasında daha etkili olacağı görüşü ortaya çıkmıştır. Bir öğrenci ise olumlu düşüncesinin pekişmesinde hem filmin hem de videoların etkili olduğunu belirtmiştir. Öğrencilerin çoğunluğunun film-video sonrası görüşünde değişiklik olmamış, başta da organ bağına yönelik olumlu görüşte olanların olumlu görüşleri daha da pekişmiştir.

Öğrenci görüşleri doğrultusunda oluşturulan ana tema ve alt temalarından biri olan “dini destek” alt teması ön plana çıkmıştır. Çalışmaya dahil eden sağlık alanındaki öğrencilerin eğitim düzeyleri ve bu konudaki farkındalıklarının yüksek olmasının yanı sıra manevi duyguların daha çok ön planda olması, insani duyguların her zaman insanlığın temelinde var olan duygulardan olduğu görüşünü ortaya çıkartmıştır. Bu nedenle toplumun manevi yönden desteklenmesi organ bağına teşvik edici olabileceğine organ bağı oranlarını arttıracak şekilde düşünülmektedir. Ayrıca öğrencilerin gün içerisinde sosyal medyada daha çok zaman harcadıkları, TV izleme oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bağlamda kamu spotlarının/bilgilendirici videoların televizyonun yanı sıra sosyal medyada da dolaşımının sağlanması özellikle de yetişmekte olan genç neslin organ bağına yönelik bilgisini ve farkındalığını arttıracak görüşünü ortaya çıkartmıştır. Bu konuda yalnızca öğrencilerin değil tüm toplumun yeterli ve doğru bilgilendirilmesi, bilinçlendirilmesi ve farkındalığının artırılması için video/kamu spotlarının özellikle sosyal medya üzerinden yaygınlaştırılması, ayrıca düzenli olarak toplumun organ bağına ilişkin ön plana çıkan endişe ve önyargılarının ortaya koyulması ve giderilmesine yönelik etkinlik ve çalışmaların gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmadaki en önemli çıkarım ise, izletilen film ve kamu spotlarının organ bağına etkin olduğudur. İki gruba farklı filmlerin izletilmesi çalışmanın zayıf yönünü oluştururken, her iki gruba da belirli zaman aralıklarıyla aynı filmlerin izletilmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi, çalışmayı

güçlendirecek, verilerin genellenemesini sağlayacak ve bu yönde yeni yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

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] Krupic F, Westin O, Hagelberg M, Sköldenberg O, Samuelsson K. The influence of age, gender and religion on willingness to be an organ donor: Experience of religious Muslims living in Sweden. *Journal of religion and health*, 2019;58(3):847-859.
- [2] Janatolmakan M, Soroush A, Nouri R, Andayeshgar B, Khatony A. Knowledge, Attitude, and Performance of ICU, CCU, and Emergency Wards Nurses in Kermanshah, Iran, regarding Organ Donation. *Critical Care Research and Practice*, 2020.
- [3] Aydın Z, Öztekin DS. Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin organ nakli ve bağıışı konusundaki düşünceleri. *Journal of Academic Research in Nursing (JAREN)*, online, 2019; 28.
- [4] Kulakçı Altıntaş H. Hemşirelik bölümü öğrencilerinin organ nakli ve bağıışı konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi. *Kastamonu Sağlık Akademisi*, 2018;3(3):63-80.
- [5] Bulut A. İlahiyat fakültesi öğrencilerinin organ bağıışı hakkında bilgi, tutum ve davranışları. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2019; 8(1):202-209.
- [6] O'Leary GM. *Deceased donor organ donation: The critical care nurse's role. Nursing2018 Critical Care*, 2018; 13(4):27-32.
- [7] Kavurmacı M, Karabulut N, Koç A. Üniversite öğrencilerinin organ bağıışı hakkındaki bilgi ve görüşleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 2014;11(2):15-21.
- [8] Neuman WL. *Toplumsal Araştırma Yöntemleri: Nicel ve Nitel Yaklaşımlar I-II.Cilt (5.Basım)*. İstanbul: Yayın Odası; 2012.
- [9] Yıldırım A, Şimşek H. *Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri (6. Baskı)*. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2008.
- [10] Tekin H. Nitel araştırma yönteminin bir veri toplama tekniği olarak derinlemesine görüşme. *İstanbul Üniversitesi Sosyoloji Dergisi*.2006;3(13): 101-116.
- [11] Tekindal M. *Nitel Araştırmalarda Yazılım Kullanımı Adım Adım Rehber*. Ankara: Nika Yayınevi; 2018.
- [12] Burra P, De Bona M, Canova D, d'Aloiso MC, Germani G, Rumiati R, et al. Changing attitude to organ donation and transplantation in university students during the years of medical school in Italy. In *Transplantation proceedings*, Elsevier, 2005; (37)2: 547-550.
- [13] Korkmaz S. Organ Bağıışı Tutumları ve Dindarlık İlişkisi. *Amasya İlahiyat Dergisi*, 2020; (15): 493-516.
- [14] Yaşar M, Oğur R, Uçar M, Göçgeldi E, Yaren H, Tekbaş ÖF, ve ark. Bir Sağlık Meslek Yüksekokulu son sınıf öğrencilerinin organ bağıışı konusundaki tutumları ve tutumlarına etki eden faktörler. *Genel Tıp Dergisi*, 2008; 18(1).
- [15] Özmen D, Çetinkaya AÇ, Sarızeybek B, Zeybek A. Celal Bayar Üniversitesi Manisa Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin organ bağıışına ilişkin bilgi ve görüşleri. *Tıp Bilimleri Dergisi*, 2008;28(3): 11-8.
- [16] Gök Özer F, Yavuz Karamanoğlu A, Beydağ KD, Fidancıoğlu H, Akıncı E, Şanlı İ, ve ark. Sağlık yüksekokulunda öğrenim gören bir grup öğrencinin organ nakli/bağıışına yönelik görüşleri ve bilgi düzeylerine eğitimin etkisi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2008;7(1): 39-46.
- [17] Uyar M, Demir LS, Durduran Y, Evci R, Ardiç ZD, Şahin TK. Patient Knowledge, Attitudes, and Behaviors Associated with Organ Donation. *Annals of transplantation*, 2019;24: 407.
- [18] Wei W, Hui T, Hang Y, Hang L, Zhang XD. Attitudes toward organ donation in China. *Chinese medical*

journal, 2012; 125(1): 56-62.

[19] Krupic F. The impact of religion and provision of information on increasing knowledge and changing attitudes to organ donation: an intervention study. *Journal of religion and health*, 2019; 59:2082-2095.

Farklı Konsantrasyonlarda Glikolik Asit Kullanımının Kök Kanal Dolgu Materyallerinin Bağlanma Dayanımı Üzerine Etkisi

The Effect Of Using Glycolic Acid At Different Concentrations On The Bond Strength Of Root Canal Filling Materials

Muhammed DEMİRBAŞ^{1*}, Murat MADEN¹, Hikmet ORHAN²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Ana Bilim Dalı, Isparta
² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı, Isparta



Ö Z E T

Amaç: Bu çalışmanın amacı farklı final irrigasyon prosedürlerinin MTA Fillapex kök kanal dolgu materyalinin bağlanma dayanımı üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 98 adet çürüksüz insan alt premolar dişi kullanıldı. Dişlerin koronal bölümleri çalışma uzunlukları 12 mm olacak şekilde uzaklaştırıldı. Kök kanalları ProTaper Next ile genişletildi. Örnekler rastgele 7 gruba dağıtıldı ve farklı final irrigasyon prosedürleri (Grup 1:EDTA, Grup 2:%10 glikolik asit, Grup 3:%17 glikolik asit, Grup 4:EDTA+CHX, Grup 5:%10 glikolik asit+CHX, Grup 6:%17 glikolik asit+CHX ve Grup 7:Distile su) uygulandı. Kök kanalları MTA Fillapex ve guta perka ile dolduruldu. Örneklerden, apikal konstriksiyondan itibaren 4 ve 9 mm mesafede olacak şekilde kesitler alındı. Push-out testi yapılarak kesitlerdeki kök kanal dolgusunun bağlanma dayanımı değerleri hesaplandı. Veriler Duncan ve T testleri kullanılarak istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında yapılan değerlendirmede 4. ve 9. mm'den alınan her iki kesitte de; kök kanal dolgusunun en yüksek bağlanma dayanımı değerleri Grup 6'da, en düşük bağlanma dayanımı değerleri ise grup 7'de tespit edildi ($p<0,05$). Her iki kesitte de bağlanma dayanımı Grup 6>Grup 3>Grup 5>Grup 2>Grup 4>Grup 1>Grup 7 şeklinde tespit edildi. Grup içi değerlendirmede ise; bütün gruplarda 9. mm'den alınan kesitlerdeki kök kanal dolgusunun bağlanma dayanımı değerleri, 4. mm'den daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: MTA Fillapex kök kanal dolgu materyalinin bağlanma dayanımı açısından; glikolik asit EDTA'dan daha yüksek değerler gösterdi. %17 glikolik asit ve CHX ile yapılan final irrigasyonu en yüksek bağlanma dayanımı değerlerini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Glikolik asit, EDTA, MTA Fillapex, bağlanma dayanımı, irrigasyon

Alınış / Received: 07.01.2022 Kabul / Accepted: 31.05.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of different final irrigation procedures on the bond strength of MTA Fillapex root canal sealer.

Material and Method: 98 caries-free human lower premolar teeth were used in this study. The coronal sections of the teeth were removed with a working length of 12 mm. Root canals were shaped with the ProTaper Next. Samples were randomly distributed into 7 groups and different final irrigation procedures (Group 1:EDTA, Group 2:10% glycolic acid, Group 3:17% glycolic acid, Group 4:EDTA+CHX, Group5:10% glycolic acid+CHX, Group 6:17% glycolic acid+CHX and Group 7:Distilled water) were applied. Root canals were filled with MTA Fillapex and gutta percha. Sections were taken at a distance of 4 and 9 mm from the apical constriction. The bond strength values were calculated by performing the push-out test. Data were analyzed statistically using Duncan and T tests.

Results: For both sections; the highest bond strength values were found in Group 6 and the lowest values were found in Group 7 ($p<0.05$). Bond strength values in both sections were: Group 6>Group 3>Group 5≥Group 2>Group 4>Group 1>Group 7. Bond strength values of root canal filling in sections taken from the 9th mm in all groups were found to be significantly higher than 4th mm ($p<0.05$).

Conclusion: In terms of bond strength of MTA Fillapex root canal sealer; glycolic acid showed higher values than EDTA. Final irrigation with 17% glycolic acid and CHX showed the highest bond strength values.

Keywords: Glycolic acid, EDTA, MTA Fillapex, bond strength, irrigation



1. Giriş

Endodontik tedavinin başarısı kök kanal sisteminin dezenfeksiyonunun sağlanması ve üç boyutlu olarak sızdırmaz bir şekilde doldurulmasına bağlıdır. Enfekte kök kanal sisteminde mikroorganizmaların uzaklaştırılması oldukça güçtür [1]. Kök kanallarının mekanik şekillendirilmesi, kök kanal sistemindeki mikroorganizmaların uzaklaştırılması için tek başına yeterli olmamaktadır. Kök kanal anatomilerinin karmaşıklığı nedeniyle mekanik şekillendirme sonucunda kök kanalında hala temas edilemeyen alanların varlığı tespit edilmiştir [2]. Kök kanal sisteminde bulunan vital ya da nekrotik pulpa dokusu ve enfekte debrislerin mikroorganizmalar için besin kaynağı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu doku kalıntıları kanal içi ilaçların etkinliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle kök kanal sistemindeki mikroorganizmaları elimine etmek, aynı zamanda doku kalıntıları ve debrisleri uzaklaştırmak için kimyasal irrigasyon ve dezenfeksiyon gereklidir [3].

Sodyum hipoklorit (NaOCl) geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliği ve benzersiz organik doku çözücü özelliği ile endodontide en sık kullanılan irrigasyon solüsyonudur. NaOCl endodontide %0,5 ile %6 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmaktadır [4].

Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) endodontide final irrigasyonunda kullanılan biyoyumlu yapay bir amino asittir. EDTA bir şelatördür [5]. Dentindeki kalsiyum iyonları ile reaksiyona girerek çözünebilir kalsiyum şelatları oluşturmaktadır [6]. EDTA dekalsifiye edici özelliğinden dolayı inorganik doku çözme kabiliyetine sahiptir. Organik dokulara ise etkisi yoktur ya da yok denecek kadar azdır [7]. Kök kanallarının mekanik şekillendirilmesi sonucu oluşan smear tabakasını etkin bir şekilde uzaklaştırmak için NaOCl ile EDTA'nın kombine kullanılması gerekmektedir. EDTA inorganik kısmı ortadan

kaldırırken, NaOCl ise organik kısmı ortadan kaldırmakta ve böylece smear tabakası etkin şekilde uzaklaştırılmaktadır [8, 9].

Güçlü bir antiseptik olan klorheksidin (CHX) geniş spektrumlu antimikrobiyal özellikleri ile endodontide irrigasyon ajanı olarak kullanılmaktadır. CHX %2 konsantrasyonda kullanıldığında bakterilerin sitoplazmasına verdiği hasar ile bakteriyel etki göstermektedir [10]. CHX geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasına rağmen doku çözücü özelliğinin olmaması ve dentin bileşenleri, mikrobiyal biyokütle, inflamatuvar eksuda tarafından etkinliğinin azaltılması nedeniyle mekanik şekillendirme boyunca yapılan irrigasyondan ziyade, final irrigasyon solüsyonu olarak tercih edilmelidir [11].

Glikolik asit; diğer adlarıyla hidroksiasetik ya da hidroksietanoik asit farklı meyvelerde doğal olarak bulunan ve meyve asitleri olarak da bilinen alfa hidroksi asitlerin (AHA) bir üyesidir [12]. AHA'lar kozmetikte ve dermatolojide sıklıkla kullanılan bir kimyasal bileşikler sınıfıdır [13]. Bilinen en küçük yapıdaki AHA glikolik asittir [14].

Glikolik asit üzüm, şeker pancarı ya da şeker kamışı gibi bitkilerden doğal olarak elde edilmektedir [13]. Renksiz, kokusuz ve suda yüksek oranda çözünebilir bir maddedir [15]. Glikolik asit kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu indükleyebilmektedir [15, 16]. Gram (+) ve gram (-) bakterilerin eliminasyonu ve antibiyotiklerin üretimi için kullanımı bildirilmiştir [17, 18]. Bu asidin aktivitesi serbest radikalleri yok etmeye ve fibroblastları indükleyerek kollajen fibrillerin oluşumunu desteklemeye dayanmaktadır [19, 20].

Glikolik asidin düşük pKa değeri, düşük molekül ağırlığı ve organik yapısı dental işlemler için ideal özelliklerdendir. Son yıllarda mine ve dentin yüzey asidi olarak fosforik asidin yerini alması önerilmiştir [14]. Bununla birlikte glikolik asit endodontik tedavide final irrigasyon solüsyonu olarak kullanıldığında smear tabakasını kaldırabilmektedir [21].

Mineral trioksit agregatın (MTA) biyouyumluluğu, osteokondüktif etkisi ve alkalen pH'ı gibi mükemmel özellikleri üretici firmaları MTA bazlı kök kanal patı üretmeye teşvik etmiştir [22]. MTA Fillapex (Angelus, Londrina, Brezilya) piyasaya sürülen ilk kalsiyum silikat esaslı kök kanal dolgu patlarından birisidir. MTA Fillapex içeriğinde MTA, salisilat rezin, doğal rezin, bizmut oksit, nanopartikül silika ve pigmentler barındırmaktadır [23]. MTA Fillapex'in yüksek akıcılık ve düşük çözünürlük özellikleri ideal bir kök kanal dolgu patında aranan özelliklerdendir [24].

Kök kanal tedavisinde yeni materyallerin geliştirilmesiyle birlikte bu materyallerin fiziksel ve kimyasal özellikleri araştırma konusu olmuştur. Dentine iyi bir bağlantı kök kanal dolgu materyallerinde aranan en önemli özelliklerden biridir [25]. Push-out testi endodontide kök kanal dolgu patlarının bağlanma dayanımlarının değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılmaktadır [26, 27]. Bu teste kök kanal dolgusuna uygun çaplara sahip paslanmaz çelik uçlar kullanılmaktadır. Çelik uçlar ile dikey yönde kuvvet uygulanmakta ve kanal dolgu materyalinin yerinden uzaklaştığı andaki maksimum itme kuvveti Newton (N) cinsinden kaydedilmektedir. Elde edilen kuvvet değeri, bağlanma alanına bölünerek Megapaskal (MPa) cinsinden bağlanma dayanımı verileri elde edilmektedir [25].

Bu çalışmanın amacı farklı final irrigasyon prosedürlerinin MTA Fillapex kök kanal dolgu patının bağlanma dayanımı üzerine olan etkisini araştırmaktır.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.09.2021 tarih ve 275 sayılı kararı ile etik kurul izni alındı.

Örneklerin Seçilmesi ve Hazırlanması

Çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'nde, ortodontik ya da periodontal nedenle çekilmiş çürüksüz alt premolar dişler kullanıldı. Kökü eğimli olan olan dişler çalışmaya dahil edilmedi. Dişlerden periapikal film cihazı (Planmeca, Helsinki, Finlandiya) kullanılarak bukkolingual ve meziodistal yönlerde radyograflar alındı. Birden fazla kök kanalı olan ya da kök kanalında kalsifikasyon bulunan dişler çalışma dışı bırakıldı. Dişlerin üzerindeki diş taşları ve eklentiler bir periodontal küret (#3-4 Gracey, Nordent, Illinois, Elk Grove Village, Amerika Birleşik Devletleri) ile uzaklaştırıldı. Dişler dental operasyon mikroskobu altında incelendi ve köklerinde

kırık ya da çatlak bulunan dişler çalışma dışında bırakıldı. Dişler deney gerçekleştirilene kadar oda ısısında ve %0,1 timol (ChemBio Laboratory Research, Tokyo, Japonya) içeren distile su (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, Amerika Birleşik Devletleri) içerisinde saklandı.

Dişlerin kronları elmas diskler (MertTolls, İstanbul, Türkiye) ile su soğutması altında uzaklaştırıldı. Dental operasyon mikroskobu altında, %2 konikliğe sahip 15 numara K tipi el eğesi (Güvenç Dental ve Tıbbi Malzeme Ticaret Ltd., İstanbul, Türkiye) ile dişlerin çalışma boyutları 12 mm olacak şekilde standardize edildi. Tüm örnekler, tespit edilen 12 mm çalışma uzunluğunda sırası ile 15, 20 ve 25 numaralı K tipi el eğeleri (Güvenç Dental ve Tıbbi Malzeme Ticaret Ltd., İstanbul, Türkiye) kullanılarak ön genişletme yapıldı. Kök kanallarının şekillendirilmesi ProTaper Next (Dentsply, Ballaigues, İsviçre) Ni-Ti döner eğe sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Ön genişletme ve şekillendirme işlemi yapılırken, her eğe değişimi sırasında 1 dakika boyunca 5 ml %2,5 NaOCl ile irrigasyon yapıldı. Son olarak X4 eğe ile şekillendirilen kök kanalları 1 dakika boyunca 5 ml %2,5 NaOCl ardından 1 dakika 5 ml distile su (Aqua, Manchester, İngiltere) kullanılarak irrigate edildi.

Glikolik Asit Solüsyonlarının Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak glikolik asit solüsyonları Süleyman Demirel Üniversitesi Kimya Mühendisliği laboratuvarında hazırlandı. Çalışmada 140 ml %17 glikolik asit ve 140 ml %10 glikolik asit kullanıldı.

140 ml %17 glikolik asit solüsyonu (pH=1,85) hazırlamak için, 34 ml %70 glikolik asit solüsyonuna (Doa Kimya, İzmir, Türkiye) 106 ml saf su (BRTR Kimya, İzmir, Türkiye) eklendi. 140 ml %10 glikolik asit solüsyonu (pH=1,94) hazırlamak için, 20 ml %70 glikolik asit solüsyonuna 120 ml saf su eklendi. Elde edilen solüsyonlar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

Deney Gruplarının Belirlenmesi ve Final Irrigasyon Prosedürlerinin Uygulanması

98 adet diş rastgele olacak şekilde 7 farklı gruba dağıtıldı ve farklı final irrigasyon prosedürleri uygulandı (n=14). Final irrigasyonu sırasında bütün solüsyonlar 1 dakika süre ile ve 5 ml hacimde uygulandı. Deney gruplarına uygulanan final irrigasyon solüsyonları ve sırası şu şekildedir:

Grup 1: %17 EDTA (Cerkamed, Stalowa, Polonya), distile su (Aqua, Manchester, İngiltere)

Grup 2: %10 glikolik asit (Doa Kimya, İzmir, Türkiye), distile su

Grup 3: %17 glikolik asit (Doa Kimya, İzmir, Türkiye), distile su

Grup 4: %17 EDTA, distile su, %2 CHX (Gluco-Chex, Cerkamed, Stalowa, Polonya)

Grup 5: %10 glikolik asit, distile su, %2 CHX

Grup 6: %10 glikolik asit, distile su, %2 CHX

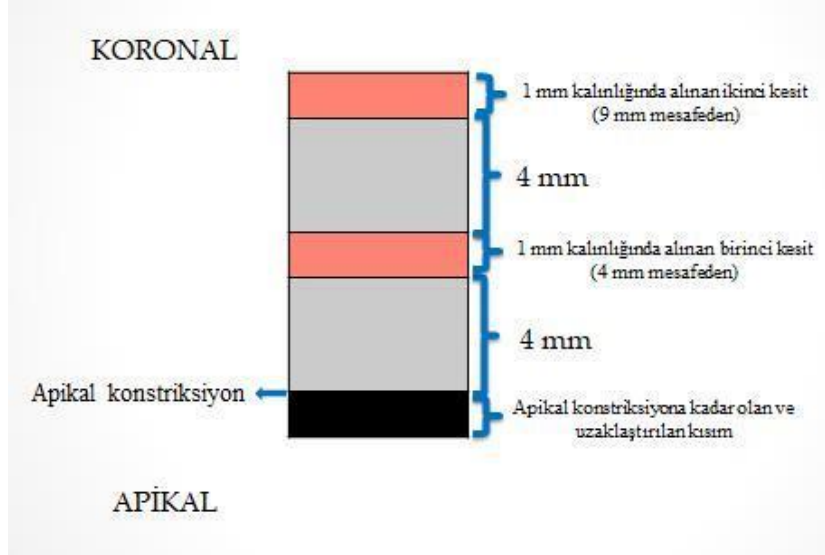
Grup 7 (Negatif Kontrol Grubu): Distile su

Kök Kanallarının Doldurulması

Final irrigasyon işlemi tamamlanan kök kanalları kağıt koniler (Pearl Endo, Gyonggi-Do, Kore) ile kurulandı. Sonrasında MTA Fillapex (Angelus, Londrina, Brezilya) kök kanal dolgu patı #40 boyutundaki lentülo (VDW, Munich, Almanya) ile kök kanallarına gönderildi. ProTaper Next X4 guta perka (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) kullanılarak dolum işlemi gerçekleştirildi. Kök kanal dolgusu koronalden 1 mm indirildi. Oluşan 1 mm'lik boşluk cam iyonomer siman (Micron Superior, Prevest Denpro Limited, Jammu, Hindistan) ile kapatıldı. Kök kanal dolumu tamamlanan dişler kök kanal dolgu patınının tam olarak sertleşmesi için 1 hafta boyunca, 37°C'de ve %100 nemli ortamda etüvde (EN055 Nüve A.Ş., İzmir, Türkiye) bekletildi.

Push-out Testi

Push-out testi için her bir dişten, apikal konstriksiyon noktasından itibaren 4. ve 9. mm seviyelerinde olacak şekilde ve 1'er mm kalınlıkta 2 farklı kesit elde edildi (Şekil 1).



Şekil 1: Alınan kesitlerin şekilsel gösterimi

Push-out testi için; kesitlerdeki kök kanal dolgusuna uyumlu olacak şekilde çapları 0,4 ile 0,7 mm olan iki farklı metal uç dizayn edildi. Metal uçlar universal test cihazının (Shimadzu AGS-X 10 kN, Kyoto, Japonya) üst koluna bağlandı. Alt kısımdaki tablanın üzerine bir düzenek hazırlandı. Elde edilen kesitler apikal kısımları metal uca bakacak şekilde düzeneğe sabitlendi. Metal uçlar, sadece kök kanal dolgusuna temas edecek şekilde pozisyonlandırıldı. Kök kanal dolgusu dentinden ayrılana kadar 0,5 mm/dk sabit hızla apiko-koronal yönde kuvvet uygulandı (Şekil 2).



Şekil 2: Push-out testi yapılırken alınan görüntü

Trapezium X (Shimadzu, Kyoto, Japonya) programı kullanılarak kopma anındaki edilen maksimum kuvvet değerleri Newton cinsinden kaydedildi. Bağlanma dayanımı değerleri ise aşağıdaki formül kullanılarak Megapaskal cinsinden hesaplandı:

Bağlanma dayanımı (MPa)=Maksimum kuvvet değeri (N)/Kök kanal dolgusu alanı (mm²)

Kök kanal dolgusunun alanını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı:

Kök kanal dolgusu alanı (mm²)=2.π.r.h

Bu formülde r değeri mm cinsinden kesitlerdeki kök kanal dolgusunun yarıçapını, h değeri mm cinsinden kesitlerin kalınlığını ifade etmektedir. π değeri 3,14 olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal bir dağılım göstermesi üzerine, tüm gruptaki bağlanma dayanımı verileri faktöriyel düzlemde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkların belirlenmesinde çoklu karşılaştırma analiz yöntemlerinden Duncan testi, aynı örnekten alınan iki kesit (4. ve 9. mm) arasındaki farkın belirlenmesinde ise T test kullanıldı (p<0,05).

3. Bulgular

Gruplar arasında kök kanal dolgularının bağlanma dayanımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,05).

İstatistiksel analiz sonucunda 4 ve 9. mm'den alınan her iki kesitte de en yüksek bağlanma dayanımı değerleri final irrigasyon solüsyonu olarak %17 glikolik asit ve CHX'in kullanıldığı Grup 6'da, en düşük bağlanma dayanımı değerleri ise distile su kullanılan Grup 7'de tespit edilmiştir (p<0,05). Final irrigasyon solüsyonu olarak %10 glikolik asit kullanılan Grup 2'nin bağlanma dayanımı değerleri, %17 EDTA kullanılan Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). %17 glikolik asit kullanılan Grup 3'ün bağlanma dayanımı değerleri ise, %10 glikolik asit kullanılan Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Grup 3>Grup 2>Grup 1).

Final irrigasyon solüsyonu olarak %17 EDTA ve CHX'in kullanıldığı Grup 4'ün bağlanma dayanımı değerleri ile, %17 EDTA kullanılan Grup 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde; %10 glikolik asit ve CHX'in kullanıldığı Grup 5'in bağlanma dayanımı değerleri ile %10 glikolik asit kullanılan Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Final irrigasyon solüsyonu olarak %17 glikolik asit ve CHX'in kullanıldığı Grup 6'nın bağlanma dayanımı değerleri, %17 glikolik asit kullanılan Grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p>0,05).

Tüm grupta 9. mm'den alınan kesitlerin bağlanma dayanımı değerleri, 4.mm'den alınan kesitlerin bağlanma dayanımı değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 3) (p<0,05).

Tablo 1: 4. mm'den alınan kestilerdeki bağlanma dayanımı sonuçları

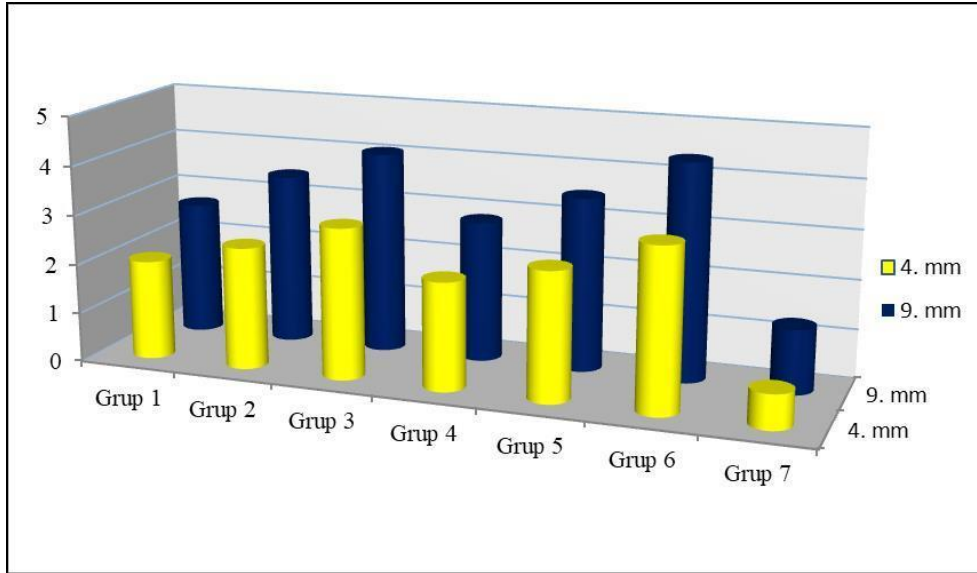
Duncan Testi	4.mm						
	n	Min.	Maks.	Ort.	SS	SH	p
Grup 1	14	1,75	2,54	2,01 ^d	0,27	0,07	<0,05
Grup 2	14	2,15	2,77	2,47 ^c	0,22	0,06	
Grup 3	14	2,71	3,43	3,05 ^b	0,23	0,06	
Grup 4	14	1,79	2,68	2,18 ^d	0,27	0,07	
Grup 5	14	2,20	2,98	2,60 ^c	0,26	0,07	
Grup 6	14	2,93	3,62	3,27 ^a	0,24	0,06	
Grup 7	14	0,56	0,85	0,70 ^e	0,11	0,03	

n: Her gruptaki örnek sayısı, Min: Minimum, Max: Maximum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, SH: Standart hata
Aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 2: 9. mm'den alınan kestilerdeki bağlanma dayanımı sonuçları

Duncan Testi	9.mm						
	n	Min.	Maks.	Ort.	SS	SH	p
Grup 1	14	2,43	3,10	2,71 ^d	0,22	0,06	<0,05
Grup 2	14	3,16	3,83	3,47 ^c	0,26	0,07	
Grup 3	14	3,73	4,44	4,09 ^b	0,26	0,07	
Grup 4	14	2,41	3,38	2,85 ^d	0,30	0,08	
Grup 5	14	3,24	3,85	3,51 ^c	0,23	0,06	
Grup 6	14	4,10	4,70	4,38 ^a	0,20	0,05	
Grup 7	14	1,17	1,45	1,30 ^e	0,10	0,03	

n: Her gruptaki örnek sayısı, Min: Minimum, Max: Maximum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, SH: Standart hata
Aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.



Ş
ekil 3: Grupların 4. ve 9. mm kesitlerdeki bağlanma dayanımı değerleri

4. Tartışma ve Sonuç

Endodontik tedavide mekanik şekillendirme sonrasında dezenfeksiyon işlemi noktalamak ve kök kanalını doluma hazır hale getirmek amacı ile final irrigasyon işlemi yapılmaktadır [28]. Tedavide kullanılan irrigasyon ajanları kök kanal dolgu materyallerinin bağlanma dayanımını etkileyebilmektedir [29]. Bu çalışmada farklı final irrigasyon prosedürlerinin MTA Fillapex kök kanal dolgu patınının bağlanma dayanımı üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Kök kanal dolgu materyallerinin bağlanma dayanımını test etmek için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bağlanma dayanımı testleri arasında shear (makaslama), tensile (germe) ve push-out (itme) testleri en sık kullanılan testlerdir [30]. Push-out testinde kuvvetler örneklerin dentin-dolgu materyali arayüzüne paralel şekilde uygulanmaktadır [31, 32]. Aynı zamanda bu testte dentin ile çevrili ve dentin tübülüne penetre olmuş materyaller değerlendirilmektedir [33]. Bu iki durum sayesinde deney ortamı klinik şartları başarılı bir şekilde yansıtmaktadır [34-36]. Push-out testinde kullanımı kolay olan makine ve aletler ile kök kanal dolgu materyalinin dentinden ayrılması sırasındaki maksimum yük algılanabilmektedir. Testin tekrarlanabilir olması ve sonuçların kolayca yorumlanabilir olması avantajları arasında yer almaktadır [37, 38]. Bu özelliklerinden dolayı bu çalışmada push-out testi kullanılmıştır.

Literatürde smear tabakasının kök kanal dolgu materyallerinin bağlanma dayanımı üzerine etkisi ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. El-Ma'aita ve arkadaşları ile Yıldırım ve arkadaşları %17 EDTA ile smear tabakasının kaldırılması sonucunda mikrosızıntının arttığını ve kalsiyum silikat esaslı simanların bağlanma dayanımının azaldığını belirtmişlerdir [39, 40]. Bununla birlikte literatürde smear tabakasının dentin tübüllerini kapatarak kök kanal dolgu patlarının penetrasyonunu olumsuz yönde etkilediğini ve %17 EDTA ile smear tabakasının kaldırılması sonucu kök kanal dolgu patlarının bağlanma dayanımının arttığını savunan kaynaklar da mevcuttur [41, 42]. Reyhani ve arkadaşları ile Souza ve arkadaşları final irrigasyonunda %17 EDTA kullanılmasının MTA Fillapex'in bağlanma dayanımını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığını bildirmişlerdir [43, 44]. Çalışmamızda da %17 EDTA ile smear tabakasının kaldırılması, kontrol grubuna göre MTA Fillapex'in bağlanma dayanımını anlamlı olarak artırmıştır. Bu sonuç, Reyhani ve arkadaşları ile Souza ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur. %17 EDTA kullanılarak smear tabakasının kaldırılması ile açığa çıkan dentin tübüllerine MTA Fillapex'de bulunan rezinlerin iyi bir şekilde penetre olduğu ve bağlanma dayanımının arttığı düşünülebilir.

Çalışmamızda %10 ve %17 glikolik asit ile yapılan irrigasyonu, %17 EDTA'ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bağlanma dayanımı sonuçları sunmuştur. Aynı zamanda glikolik asidin %17'lik konsantrasyonu, %10'luk konsantrasyona göre daha yüksek bağlanma dayanımı değerleri göstermiştir. Literatürde glikolik asidin kök kanal dolgu patlarının bağlanma dayanımı üzerine etkisi konusunda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan literatürde bir ilk teşkil

etmektedir. Glikolik asidin EDTA'dan daha yüksek bağlanma dayanımı göstermesi, EDTA'ya göre çok düşük bir molekül ağırlığına sahip olması ve asidik pH'ı ile ilgili olabilir. Glikolik asit düşük molekül ağırlığı sayesinde aynı zaman zarfında dentine EDTA'dan daha iyi penetre olup etkinliğini daha iyi göstermiş olabilir. Ayrıca EDTA'dan daha düşük pH'a sahip olması ile kök dentinini daha iyi pürüzlendirmiş ve MTA Fillapex kök kanal dolgu patında bulunan rezinler, bu pürüzlü yüzeylere daha iyi penetrasyon göstermiş olabilir. Thibault ve arkadaşları ile Bernstein arkadaşları dermatoloji alanında yaptıkları çalışmalarda glikolik asidin fibroblast proliferasyonunu artırdığını ve kollajen sentezini indüklemeye kapasitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir [15, 16]. Kök kanal dentinine iyi bir bağlanma için kollajen fibrillerin bütünlüğünün korunması oldukça önemlidir. Glikolik asidin EDTA'dan daha yüksek bağlanma dayanımı göstermesi; kollajen fibrillerin üzerindeki olumlu etkileri ile ilişkilendirilebilir.

Bello ve arkadaşları %5, %10 ve %17 glikolik asit solüsyonlarını kullandıkları çalışmalarında glikolik asidin konsantrasyonunun artması sonucu dentindeki hidroksiapatit yoğunluğunun azaldığını ancak bu azalmanın dentinin eğilme direncinde anlamlı bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir [21]. Bu bilgi dahilinde; glikolik asidin %17'lik konsantrasyonunun %10'a göre inorganik bileşeni daha iyi uzaklaştırdığı ve daha pürüzlü yüzeyler oluşturduğu düşünülebilir. Bu sayede MTA Fillapex kök kanal dolgu patı bu yüzeylere daha iyi penetre olmuş ve daha güçlü bir bağlanma göstermiş olabilir.

Çalışmamızda final irrigasyonunda glikolik asit ve EDTA solüsyonlarının ardından %2 CHX kullanılması örneklerin bağlanma dayanımını artırmıştır. %17 glikolik asitten sonra CHX kullanılan grupta oluşan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde CHX'in final irrigasyonunda kullanımının kök kanal dolgu materyallerinin bağlanma dayanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Razmi ve arkadaşları final irrigasyonunda kullanılan CHX'in biyoseramik esaslı Endosequence BC kanal patınının bağlanma dayanımını azalttığını bildirmişlerdir [37]. Güneşer ve arkadaşları CHX uygulamasının Biodentin ve MTA dahil 5 farklı kalsiyum silikat esaslı materyalin bağlanma dayanımını azalttığını bildirmişlerdir [45]. De Assis ve arkadaşları ile Dinesh ve arkadaşları final irrigasyonunda EDTA ile yapılan irrigasyona ek olarak CHX kullanılmasının kök kanal dolgu patlarınının bağlanma dayanımlarını artırdığını bildirmişlerdir [46, 47]. Agrawal ve arkadaşları CHX'in final irrigasyonunda kullanımının MTA Fillapex kök kanal dolgu patınının bağlanma dayanımını artırdığını bildirmişlerdir [48]. Çalışmamızın bu yöndeki sonuçları, Agrawal ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. CHX'in MMP inhibitörü olması ve kollajenlerin yıkımını önlemesi, kök kanallarına uygulandıktan sonraki rezidüel etkisi, içeriğindeki yüzey aktif ajan sayesinde ıslanabilirliği artırması gibi özellikleri yüksek bağlanma dayanımı sonuçları ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda tüm gruplarda 9.mm'den alınan kesitlerdeki kök kanal dolgusunun bağlanma dayanımı, 4.mm'den alınan kesitlere göre daha yüksek bulunmuştur. Çetinkaya ve arkadaşları çalışmalarında korondan elde ettikleri kesitlerde, apikalden elde edilen kesitlere göre daha yüksek bağlanma dayanımı sonuçları bildirmiştir [49]. Çalışmamızın bu yöndeki sonuçları, Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Kök kanal şekillendirilmesi sonucu kök kanalı korondan apikale doğru azalan çapta konik bir şekil almaktadır. Korondadaki geniş çap sayesinde irrigasyon solüsyonları bu bölgede daha yüksek hacimlere ulaşmakta ve etkinliklerini daha iyi göstermektedir [8]. Bununla birlikte kök dentininin yapısı gereği korondadaki dentin tübülleri daha çok sayıda ve daha geniş çaptadır [50]. Bu nedenle smear tabakasının kaldırılması sonucu kök kanal dolgu patlarınının korondadaki dentine daha iyi penetre olduğu ve bu sayede korondada daha güçlü bir bağlanma gerçekleştiği düşünülebilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada mevcut koşullar altında, final irrigasyonunda glikolik asit kullanımı EDTA'ya göre MTA Fillapex'in bağlanma dayanımını artırmıştır. Aynı zamanda glikolik asidin %17'lik konsantrasyonu, %10'luk konsantrasyona göre daha yüksek bağlanma dayanımı değerleri sunmuştur. %17 glikolik asidin ardından yapılan %2 CHX irrigasyonu da bağlanma dayanımını artırmıştır. Klinik uygulamalarda MTA Fillapex gibi MTA içerikli bir kök kanal dolgu patı kullanıldığında daha yüksek bağlanma dayanımı göstermesi nedeniyle, final irrigasyonunda glikolik asit kullanımı EDTA'ya bir alternatif olabilir. Glikolik asidin endodonti kliniğindeki uygulamaları için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

Etğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.09.2021 tarih ve 275 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

Kaynakça

- [1] Estrela, C., Sydney, G. B., Figueiredo, J. A. P., Estrela, C. R. D. A. (2009). Antibacterial efficacy of intracanal medicaments on bacterial biofilm: a critical review. *Journal of Applied Oral Science*, 17(1), 1-7.
- [2] Peters, O. A., Laib, A., Göhring, T. N., Barbakow, F. (2001). Changes in root canal geometry after preparation assessed by high-resolution computed tomography. *Journal of Endodontics*, 27(1), 1-6.
- [3] Mohammadi, Z., Abbott, P. V. (2009). Antimicrobial substantivity of root canal irrigants and medicaments: a review. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 131-139.
- [4] Gonçalves, L. S., Rodrigues, R. C. V., Junior, C. V. A., Soares, R. G., Vettore, M. V. (2016). The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigant solutions for root canal disinfection: a systematic review of clinical trials. *Journal of Endodontics*, 42(4), 527-532.
- [5] Hülsmann, M., Heckendorff, M., Lennon, A. (2003). Chelating agents in root canal treatment: mode of action and indications for their use. *International Endodontic Journal*, 36(12), 810-830.
- [6] Gürel, M., Helvacioğlu Kıvanç, B. (2015). Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA). *Türkiye Klinikleri J Endod-Special Topics*; 1(2):8-14
- [7] Haapasalo M, Shen Y, Qian W, Gao Y. (2010). Irrigation in Endodontics. *Dental Clinics of North America*, 54:291-312.
- [8] Teixeira, C. S., Felipe, M. C. S., Felipe, W. T. (2005). The effect of application time of EDTA and NaOCl on intracanal smear layer removal: an SEM analysis. *International Endodontic Journal*, 38(5), 285-290.
- [9] Hargreaves Kenneth, M., Cohen, S. (2011) *Cohen's Pathways of the Pulp*, Tenth Edition, Mosby Elsevier, St Louis 223-349.
- [10] Mohammadi, Z., Shalavi, S., Kinoshita, J. I., Giardino, L., Gutmann, J. L., Banihashem Rad, S., Jafarzadeh, H. (2021). A Review on Root Canal Irrigation Solutions in Endodontics. *Journal of Dental Materials and Techniques*, 10(3), 121-132.
- [11] Kanisavaran, Z. M. (2008). Chlorhexidine gluconate in endodontics: an update review. *International Dental Journal*, 58(5), 247-257.
- [12] Dal Bello, Y., Porsch, H. F., Farina, A. P., Souza, M. A., Silva, E. J. N. L., Bedran-Russo, A. K., Cecchin, D. (2019). Glycolic acid as the final irrigant in Endodontics: Mechanical and cytotoxic effects. *Materials Science and Engineering: C*, 100, 323-329.
- [13] Babilas, P., Knie, U., Abels, C. (2012). Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(7), 488-491.
- [14] Cecchin, D., Farina, A. P., Vidal, C. M., Bedran-Russo, A. K. (2018). A novel enamel and dentin etching protocol using α -hydroxy glycolic acid: surface property, etching pattern, and bond strength studies. *Operative Dentistry*, 43(1), 101-110.
- [15] Thibault, P. K., Włodarczyk, J., Wenck, A. (1998). A double-blind randomized clinical trial on the effectiveness of a daily glycolic acid 5% formulation in the treatment of photoaging. *Dermatologic Surgery*, 24(5), 573-578.

- [16] Bernstein, E. F., Lee, J., Brown, D. B., Yu, R., Van Scott, E. (2001). Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatologic Surgery*, 27(5), 429-433.
- [17] Murphy, S. K., Zeng, M., Herzon, S. B. (2017). A modular and enantio selective synthesis of the pleuromutilin antibiotics. *Science*, 356(6341), 956-959.
- [18] Zeng, M., Murphy, S. K., Herzon, S. B. (2017). Development of a modular synthetic route to (+)-pleuromutilin, (+)-12-epi-mutilins, and related structures. *Journal of the American Chemical Society*, 139(45), 16377-16388.
- [19] Kakudo, N., Kushida, S., Suzuki, K., Kusumoto, K. (2013). Effects of glycolic acid chemical peeling on facial pigment deposition: Evaluation using novel computer analysis of digital-camera-captured images. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 12(4), 281-286.
- [20] Hashim, P. (2014). The effect of *Centella asiatica*, vitamins, glycolic acid and their mixtures preparations in stimulating collagen and fibronectin synthesis in cultured human skin fibroblast. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2).
- [21] Dal Bello, Y., Farina, A. P., Souza, M. A., Cecchin, D. (2020). Glycolic acid: Characterization of a new final irrigant and effects on flexural strength and structural integrity of dentin. *Materials Science and Engineering: C*, 106, 110283.
- [22] Vitti, R. P., Prati, C., Silva, E. J. N. L., Sinhoreti, M. A. C., Zanchi, C. H., e Silva, M. G. D. S., Gandolfi, M. G. (2013). Physical properties of MTA Fillapex sealer. *Journal of Endodontics*, 39(7), 915-918.
- [23] Silva, E. J., Cardoso, M. L., Rodrigues, J. P., De-Deus, G., Fidalgo, T. K. D. S. (2021). Solubility of bioceramic-and epoxy resin-based root canal sealers: A systematic review and meta-analysis. *Australian Endodontic Journal*, 47: 690–702.
- [24] Silva, E. J. N. L., Rosa, T. P., Herrera, D. R., Jacinto, R. C., Gomes, B. P. F. A., Zaia, A. A. (2013). Evaluation of Cytotoxicity and Physicochemical Properties of Calcium Silicate-based Endodontic Sealer MTA Fillapex. *Journal of Endodontics*, 39(2), 274–277.
- [25] Akbulut, M. G., Belli, S. (2017). Kök kanal dentinine bağlantı: güncel test yöntemlerine genel bakış. *Türkiye Klinikleri J Endod-Special Topics*; 3(1):70-7.
- [26] Goracci, C., Tavares, A. U., Fabianelli, A., Monticelli, F., Raffaelli, O., Cardoso, P. C., Ferrari, M. (2004). The adhesion between fiber posts and root canal walls: comparison between microtensile and push-out bond strength measurements. *European Journal of Oral Sciences*, 112(4), 353-361.
- [27] Ungor, M., Onay, E. O., Orucoglu, H. (2006). Push-out bond strengths: the Epiphany–Resilon endodontic obturation system compared with different pairings of Epiphany, Resilon, AH Plus and gutta-percha. *International Endodontic Journal*, 39(8), 643-647.215.
- [28] Clark-Holke, D., Drake, D., Walton, R., Rivera, E., Guthmiller, J. M. (2003). Bacterial penetration through canals of endodontically treated teeth in the presence or absence of the smear layer. *Journal of Dentistry*, 31(4), 275-281.
- [29] Basrani, B., Haapasalo, M. (2012). Update on endodontic irrigating solutions. *Endodontic Topics*, 27(1), 74-102.
- [30] El Mourad, A. M. (2018). Assessment of bonding effectiveness of adhesive materials to tooth structure using bond strength test methods: a review of literature. *The Open Dentistry Journal*, 12, 664.
- [31] Ok, E., Ertas, H., Saygili, G., Gok, T. (2013). Effect of photoactivated disinfection on bond strength of root canal filling. *Journal of Endodontics*, 39(11), 1428-1430.

- [32] Gurgel-Filho, E. D., Leite, F. M., Lima, J. B. D., Montenegro, J. P. C., Saavedra, F., Silva, E. J. N. L. (2014). Comparative evaluation of push-out bond strength of a MTA-based root canal sealer. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 13, 114-117.
- [33] Brichko, J., Burrow, M. F., Parashos, P. (2018). Design variability of the push-out bond test in endodontic research: a systematic review. *Journal of Endodontics*, 44(8), 1237-1245.
- [34] Sudsangiam, S., Van Noort, R. (1999). Do dentin bond strength tests serve a useful purpose. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 1(1), 57-67.
- [35] Sousa-Neto, M. D., Silva Coelho, F. I., Marchesan, M. A., Alfredo, E., Silva-Sousa, Y. T. C. (2005). Ex vivo study of the adhesion of an epoxy-based sealer to human dentine submitted to irradiation with Er: YAG and Nd: YAG lasers. *International Endodontic Journal*, 38(12), 866-870.
- [36] Huffman, B. P., Mai, S., Pinna, L., Weller, R. N., Primus, C. M., Gutmann, J. L., Tay, F. R. (2009). Dislocation resistance of ProRoot Endo Sealer, a calcium silicate-based root canal sealer, from radicular dentine. *International Endodontic Journal*, 42(1), 34-46.
- [37] Razmi, H., Bolhari, B., Dashti, N. K., Fazlyab, M. (2016). The effect of canal dryness on bond strength of bioceramic and epoxy-resin sealers after irrigation with sodium hypochlorite or chlorhexidine. *Iranian Endodontic Journal*, 11(2), 129.
- [38] Mahardhini, S., Meidyawati, R., Artiningsih, D. A. N. P., Amalia, M. (2021). Effects of Epoxy Resin and Calcium Silicate-Based Root Canal Sealer on Fiber Post Adhesion. *Journal of International Dental and Medical Research*, 14(1), 173-179.
- [39] El-Ma'aita, A. M., Qualtrough, A. J., Watts, D. C. (2013). The effect of smear layer on the push-out bond strength of root canal calcium silicate cements. *Dental Materials*, 29(7), 797-803.
- [40] Yıldırım, T., Oruçoğlu, H., Çobankara, F. K. (2008). Long-term evaluation of the influence of smear layer on the apical sealing ability of MTA. *Journal of Endodontics*, 34(12), 1537-1540.
- [41] Teixeira, F. B., Teixeira, E. C., Thompson, J. Y., Trope, M. (2004). Fracture resistance of roots endodontically treated with a new resin filling material. *The Journal of the American Dental Association*, 135(5), 646-652.
- [42] Eldeniz, A. U., Erdemir, A., Belli, S. (2005). Shear bond strength of three resin based sealers to dentin with and without the smear layer. *Journal of Endodontics*, 31(4), 293-296.
- [43] Reyhani, M. F., Ghasemi, N., Rahimi, S., Milani, A. S., Mokhtari, H., Shakouie, S., Safarvand, H. (2014). Push-out bond strength of Dorifill, Epiphany and MTA-Fillapex sealers to root canal dentin with and without smear layer. *Iranian Endodontic Journal*, 9(4), 246.
- [44] Souza, M. A., Rauber, M. G. P., Zuchi, N., Bonacina, L. V., Ricci, R., Dias, C. T., Palhano, H. S. (2019). Influence of final irrigation protocols and endodontic sealer on bond strength of root filling material with root dentin previously treated with photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 26, 137-141.
- [45] Guneser, M. B., Akbulut, M. B., Eldeniz, A. U. (2013). Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *Journal of Endodontics*, 39(3), 380-384.
- [46] De Assis, D. F., Do Prado, M., Simão, R. A. (2011). Evaluation of the interaction between endodontic sealers and dentin treated with different irrigant solutions. *Journal of Endodontics*, 37(11), 1550-1552.
- [47] Dinesh, K., Murthy, B. S., Narayana, I. N., Hegde, S., Madhu, K. S., Nagaraja, S. (2014). The effect of 2% chlorhexidine on the bond strength of two different obturating materials. *The journal of Contemporary Dental Practice*, 15(1), 82.
- [48] Agrawal, A., Paul, B., Mantri, S., Dube, K. (2015). The Effect of Different Irrigation Regiments on the Push out Bond Strength of MTA Fillapex Sealer to Dentin. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1-8.

- [49] Çetinkaya, Y., Bodrumlu, E., Mutafa, M., Koçak, S., Sağlam, B. C., Türker, S. A. (2020). Effect of modified NaOCl irrigation solution on bond strength of bioceramic-based root canal sealer to dentin. *Indian Journal of Dental Research*, 31(4), 574.
- [50] Mjör, I., Nordahl, I. (1996) The density and branching of dentinal tubules in human teeth. *Archives of Oral Biology*, 41 (5), 401-412.

A Comparison of the Postoperative Pain Relief and Clinical Local Anesthetic Efficacy of Levobupivacaine and Articaine for Impacted Lower Third Molar Removal

Gömülü Alt Üçüncü Molar Diş Çekiminde Levobupivakain ve Artikainin Postoperatif Ağrı Giderme ve Lokal Anestezik Etkinliğinin Karşılaştırılması

Burak ERGUDER¹ , Özlem AKKEMİK² , Ramazan KOYMEN³ 

¹ Yeni Yüzyıl University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, İstanbul, Turkey

² Baris Medical Imaging Center, Department of Dentomaxillofacial Radiology, İzmir, Turkey

³ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Antalya, Turkey

ABSTRACT

Objective: A comparison of postoperative pain relief and clinical anesthetic efficacy of 2% articaine and 0.5% levobupivacaine in impacted third molar dental surgery.

Material-Method: Fifty-three patients underwent the removal of symmetrically positioned lower third molars in 2 separate appointments under local anesthesia either with 2% articaine or 0.5% levobupivacaine in a double-blinded, randomized and crossover study. Neither anesthetic agent contained a vasoconstrictor. The time to onset of anesthesia, duration of surgery, intraoperative bleeding, hemodynamic parameters, the duration of postoperative analgesia and anesthesia as well as postoperative visual analogue scale (VAS) scores were evaluated.

Results: The time to onset of anesthesia with articaine (80.28 ± 19.27 seconds) was significantly less compared to levobupivacaine (136.69 ± 33.52 seconds). The average duration of postoperative anesthesia for levobupivacaine and articaine was 8 hours and 3 hours, respectively ($p = 0.000$). The mean duration of postoperative analgesia for levobupivacaine and articaine was 7-8 hours and 3 hours, respectively ($p = 0.000$). Additionally, VAS scores with levobupivacaine were significantly lower than articaine up to the 4th postoperative hour. Significantly less bleeding was seen in the surgeries performed with levobupivacaine.

Conclusion: 0.5% Levobupivacaine resulted in a longer period of postoperative anesthesia and analgesia, a longer time to onset of anesthesia, and less postoperative pain compared to 2% articaine.

Keywords: Levobupivacaine, Articaine, Third molar surgery, VAS

Alınış / Received: 24.01.2022 Kabul / Accepted: 08.08.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



Ö Z E T

Amaç: Gömülü üçüncü molar diş cerrahisinde %2 artikain ve %0,5 levobupivakainin postoperatif ağrı kesici ve klinik anestezi etkinliğinin karşılaştırılması.

Materyal-Metot: Çalışmaya çift taraflı gömülü üçüncü büyük azı dişleri olan 53 hasta dahil edildi. Çift kör tekniği ile uygulanan çapraz randomize çalışmada, iki ayrı randevuda bir tarafta levobupivakain (Chirocaine %0.5), diğer tarafta artikain (Ultracaine %2) kullanılarak operasyon gerçekleştirildi. Her iki anestezi ilaç da vazokonstriktör madde içermedi. anestezi ajanının etkisinin başlama süresi, operasyon süresi, operasyon sırasında kanama miktarı, hemodinamik parametreler, postoperatif analjezi ve anestezi süresi değerlendirildi. Hastadan postoperatif görsel ağrı değerlendirme skalası (VAS) ile ağrı derecesini işaretlemesi istendi.

Bulgular: Articaine ile Anestezinin başlama süresi (80.28 ± 19.27 sn.) levobupivakaine kıyasla (136.69 ± 33.52 sn.) önemli ölçüde daha kısaydı. Levobupivakain ve artikain için ortalama postoperatif anestezi süresi sırasıyla 8 saat ve 3 saat idi ($p = 0.000$). Levobupivakain ve artikain için ortalama postoperatif analjezi süresi sırasıyla 7-8 saat ve 3 saat idi ($p = 0.000$). Ayrıca levobupivakain ile postoperatif görsel ağrı skala skorları postoperatif 4. saate kadar artikainden anlamlı derecede düşüktü. Levobupivakain ile yapılan ameliyatlarda belirgin olarak daha az kanama görüldü.

Sonuç: %0.5 Levobupivakain, %2 artikaine kıyasla daha uzun postoperatif anestezi ve analjezi süresi, daha uzun anestezi başlangıcı ve daha az postoperatif ağrı ile sonuçlandı.

Anahtar Kelimeler: Levobupivacaine, Articaine, Üçüncü molar cerrahisi, VAS



1. Introduction

Post-surgery pain is very common and can emanate from surgical trauma and the release of pain mediators [1]. The pain that occurs after the third molar surgery can cause great discomfort in patients and various studies are being conducted for better pain relief after surgery. Proper pain management with local anesthesia is considered to be the most important factor in facilitating doctor-patient cooperation and management of patient anxiety in an oral surgery procedure [2]. The first hours after the end of third molar surgery is associated with the highest intensity of pain, when the local anesthetic wears off [3]. Although local anesthetics are used for anesthesia and analgesia following surgery or for the management of other acute and chronic pain conditions, they only last a few hours. Postoperative pain is commonly ameliorated with the administration of short-acting local anesthetics or oral analgesics.

Local anesthetics block nerve conduction temporarily and reversibly for a certain period of time. Articaine is a safe anesthetic with fast onset and low side effects. However, theoretically, pain control can be increased by using a longer acting local anesthetic [4,5]. Long-term blocking of nociceptive impulses originating from the surgical site with the use of long-acting local anesthetics has been shown to be a promising strategy for improving postoperative analgesia [6]. Bupivacaine, which provides long-term block anesthesia and long-term postoperative pain control, is a widely used long-acting local anesthetic [7,8]. Levobupivacaine, the pure S (-) enantiomer of bupivacaine, has recently emerged as a safer alternative for regional anesthesia compared to its racemic parental compound. Levobupivacaine is a long acting amide-type local anesthetic. Use of this anesthetic is especially beneficial for use in oral surgeries that entail lengthy procedures or oral surgical extraction that are likely to be associated with postoperative pain and discomfort [9].

Although numerous studies comparing the clinical efficacy of articaine and lidocaine have been reported in the literature, the number of studies comparing articaine and levobupivacaine is very few. Therefore, the aim of this work was to assess the clinical efficacy of 2% articaine or 0.5% levobupivacaine for the surgical removal of symmetrically positioned lower third molars. Neither anesthetic agent contained a vasoconstrictor.

2. Material and Method

The protocol and the informed consent document of this study was approved by the institutional Ethics Committee (Gulhane Medical Academy Command Pharmaceutical Research Local Ethics Committee, 17.04.2009; 1491-64209/15399). All patients provided written informed consent during the pretreatment screening period and before any study procedures were performed. This study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The study population included 53 adult patients, with similarly positioned lower third molars, as observed in panoramic radiographies. All the subjects were generally healthy; none of the participants were taking any medication that was likely to alter pain perception, as established by self-report and written health history. The current study had a double-blind design, that is, neither the surgeon nor the patients were aware of the local anesthetic being used at the two different appointments. The same surgeon performed all 106 surgeries and postoperative evaluations.

The patients recruited to the study underwent removal of symmetrically positioned lower third molars in 2 separate appointments at least 2 weeks apart, under local anesthesia either with articaine or levobupivacaine. The study was designed as a double-blind, randomized, and crossover study. The patients received a regional anesthetic blockade with 2 mL of the anesthetic solution at three locations: lingual, buccal, and inferior alveolar nerves. When anesthesia of inferior lip was achieved (approximately five minutes after the initial injection), an additional 1 mL of the same anesthetic was injected into the mucosa. This was carried out to guarantee hemostasis and anesthesia of the site. The removal of lower third molars followed a standard surgical technique. Postoperative pain control was established with oral once daily piroxicam for 4 days. Additional painkillers such as paracetamol was available to the patients as and when needed. The amount of bleeding during the operation was evaluated with a three-category scale; 1- a small amount of bleeding, 2- moderate bleeding, 3- a large amount of bleeding.

Time to the onset of anesthesia, duration of postoperative anesthesia and postoperative analgesia, intraoperative bleeding, hemodynamic parameters, total amount of rescue medication and postoperative visual analogue scale (VAS) scores were evaluated. The duration (in hours) between the end of surgery and ingestion of the first piroxicam for pain relief was considered as the duration of postoperative analgesia.

Subjective pain evaluation was carried out with the aid of a 10 cm length VAS with 0 anchored by "no pain" and 10 anchored by "worst pain imaginable." The study participants recorded their postoperative pain intensity at 15-minute intervals for the first 60 minutes after surgery and at the 2nd, 4th, 8th, 24th and 48th hours afterwards.

Statistical Method

The data were evaluated using the SPSS for Windows V.15.0. Descriptive statistics are shown as number (%) for intermittent variables and mean \pm standard deviation for continuous variables. The normal distribution of data of the groups was established using the Kolmogorov Smirnov Test. Mann Whitney U test was used for comparison between groups, Wilcoxon test was used for comparison of the sides to which levobupivacaine and articaine were applied. Pearson and Spearman correlation coefficients were used to evaluate the relationship between variables. Statistical significance was determined as 5%.

3. Results

The average age of the 53 patients who participated in the study was 22.2 ± 3.6 years. The cohort consisted of 33 women and 20 men. Osteotomy was performed in 30 patients while 23 patients did not require osteotomy. Surgeries requiring osteotomy, regardless of the local anesthetic used, are

considered to be more difficult, more traumatic and generally take longer than surgeries that do not require osteotomy.

Time to the onset of anesthesia was 80.28 ± 19.27 seconds for articaine and 136.69 ± 33.52 seconds for levobupivacaine; this difference was statistically significant ($p=0.00$) (Table 1). The mean duration of postoperative anesthesia in patients who underwent osteotomy was 3.01 ± 0.94 hours for articaine and 7.85 ± 2.49 hours for levobupivacaine. The same for patients who did not undergo osteotomy was 3.10 ± 1.02 hours for articaine and 8.22 ± 2.25 hours for levobupivacaine. The duration of postoperative anesthesia with levobupivacaine was significantly longer than that with articaine ($p =0.000$) (Table 2). The mean duration of postoperative analgesia in osteotomy patients was 3.07 ± 1.26 hours for articaine and 7.10 ± 2.88 hours for levobupivacaine. The same in patients without osteotomy was 2.58 ± 1.14 hours for articaine and 8.01 ± 2.04 hours for levobupivacaine. Levobupivacaine provided significantly longer duration of postoperative analgesia compared to articaine ($p =0.000$) (Table 2).

Table 1: Time of anesthesia onset of articaine and levobupivacaine

	Articaine	Levobupivacaine	p
Time of anesthesia onset, seconds	80.28± 19.27	136.69±33.52	0,00

Table 2: Comparison of articaine and levobupivacaine in operations with and without osteotomy

	Surgeries With Osteotomy (n=30)			Surgeries Without Osteotomy		
	Articaine	Levobupivacaine	p	Articaine	Levobupivacaine	p
Duration of operation, minutes	21.33± 4.72	21.50± 5.11	0.796	12.82± 2.53	12.60± 2.55	0.317
Duration of postoperative anesthesia, hours	3.01± 0.94	7.85± 2.49	0.000	3.10± 1.02	8.22± 2.25	0.000
Duration of postoperative analgesia, hours	3.07± 1.26	7.10± 2.88	0.000	2.58± 1.14	8.01± 2.04	0.000
Use of additional analgesic (pieces)	1.56± 1.16	0.76± 0.85	0.000	0.69± 1.01	0.30± 0.70	0.014
Bleeding	2.20± 0.40	1.86± 0.43	0.004	2.08± 0.28	1.52± 0.51	0.000

The mean additional painkiller requirement with articaine was 1.56 ± 1.16 in surgeries with osteotomy and 0.69 ± 1.01 in surgeries without osteotomy. The mean additional painkiller requirement with levobupivacaine was 0.76 ± 0.85 in surgeries with osteotomy and 0.30 ± 0.70 in surgeries without osteotomy. The need for additional painkiller was less in surgeries performed with levobupivacaine in both osteotomy ($p =0.000$) and non-osteotomy surgeries ($p =0.014$) (Table 2).

The mean amount of bleeding in patients who underwent osteotomy was 2.20 ± 0.40 with articaine, 1.86 ± 0.43 with levobupivacaine ($p =0.004$). In patients who did not undergo osteotomy, the mean amount of bleeding was 2.08 ± 0.28 for articaine and 1.52 ± 0.51 for levobupivacaine ($p =0.000$) (Table 2). The use of levobupivacaine was associated with less bleeding compared to articaine. Evaluation of the hemodynamic parameters suggest that the anesthetics used did not affect systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure or O2 saturation level during the surgeries (Table 3).

Table 3: Comparison of the effects of articaine and levobupivacaine on hemodynamic parameters in operations with and without osteotomy

	Surgeries With Osteotomy (n=30)			Surgeries Without Osteotomy		
	Articaine	Levobupivacaine	p	Articaine	Levobupivacaine	p
Pulse, (beats/min)						
Preoperative	87.83± 18.10	92.03± 16.98	0.202	82.95± 16.71	84.95± 12.92	0.411
After anesthesia	89.90± 16.15	90.83± 17.07	0.544	81.91± 13.42	84.86± 10.67	0.294
Postoperative	79.13± 13.15	81.40± 14.43	0.295	79.21± 11.57	79.86± 9.52	0.615
Saturation (%)						
Preoperative	97.43± 0.89	97.50± 0.82	0.790	97.52± 0.73	97.47± 0.79	0.782
After anesthesia	97.33± 0.66	97.46± 0.68	0.317	97.52± 0.66	97.43± 0.72	0.480
Postoperative	97.46± 0.57	97.46± 0.57	1.000	97.60± 0.58	97.69± 0.76	0.480
Systolic blood pressure (mmHg)						
Preoperative	123.86± 8.88	127.86± 9.44	0.017	122.86± 9.00	124.52± 11.35	0.266
After anesthesia	124.26± 9.60	123.56± 10.06	0.829	122.30± 10.81	123.13± 10.13	0.530
Postoperative	124.40± 12.61	124.03± 9.42	0.918	121.69± 9.84	122.95± 11.34	0.520
Diastolic blood pressure (mmHg)						
Preoperative	74.43± 5.70	75.50± 6.63	0.468	74.26± 5.85	75.60± 5.10	0.276
After anesthesia	74.53± 6.78	74.73± 6.28	0.795	77.60± 7.19	76.73± 5.84	0.749
Postoperative	75.93± 6.71	72.00± 5.25	0.014	75.34± 5.83	76.73± 6.93	0.552

There was no statistically significant difference in VAS values between the use of articaine and levobupivacaine at 0 and 15th minutes after surgery without osteotomy and at 0 minute after surgery with osteotomy. With the use of levobupivacaine, VAS values were lower between the 15th minute and the 4th hour after osteotomy surgeries, and between the 30th minute and the 4th hour after surgeries without osteotomy (Figure 1, Table 4).

Table 4: Comparison of visual analogue scale (VAS) values in the use of articaine and levobupivacaine in operations with and without osteotomy

	Surgeries With Osteotomy (n=30)			Surgeries Without Osteotomy		
	Articaine	Levobupivacaine	p	Articaine	Levobupivacaine	p
VAS 0	2.10± 2.12	1.53± 1.69	0.062	2.21± 2.67	1.43± 1.90	0.150
15th minute VAS	2.73± 2.21	1.76± 1.67	0.012	2.17± 2.26	1.60± 1.92	0.149
30th minute VAS	3.33± 2.24	1.96± 1.69	0.001	2.47± 2.27	1.69± 1.86	0.038
45th minute VAS	3.73± 2.37	2.10± 1.64	0.001	2.69± 2.51	1.65± 1.66	0.011
60th minute VAS	4.03± 2.39	2.40± 1.81	0.000	2.73± 2.30	1.47± 1.44	0.002
2nd hour VAS	4.53± 1.97	3.10± 2.23	0.001	3.17± 2.49	1.52± 1.78	0.003
4th hour VAS	5.36± 2.09	4.00± 2.11	0.002	3.60± 2.23	2.30± 2.24	0.008
8th hour VAS	3.80± 2.12	4.23± 2.09	0.481	2.52± 1.90	2.91± 2.27	0.294
24th hour VAS	2.53± 2.16	2.00± 1.72	0.091	1.60± 1.80	1.13± 1.25	0.141
48th hour VAS	1.13± 1.50	1.00± 1.53	0.604	1.13± 1.71	0.60± 0.83	0.138

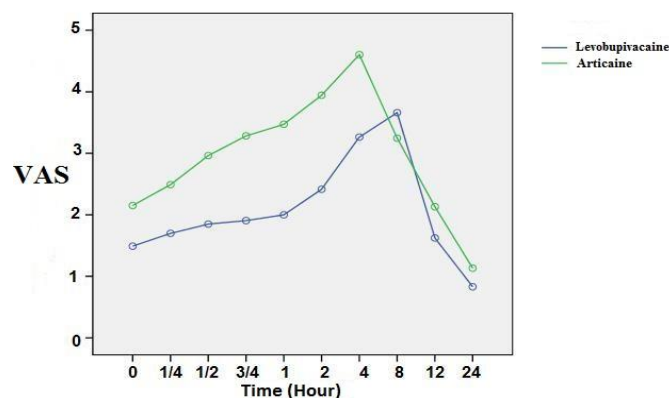


Figure 1: Postoperative mean visual analogue scale (VAS) values

4. Discussion and Conclusion

In this study, we investigated the anesthetic and analgesic effects of articaine and levobupivacaine in bilateral lower third molar surgery. We found that the time to onset of anesthesia as well as the duration of postoperative anesthesia and analgesia were longer, and the bleeding and VAS scores were lower in patients treated with levobupivacaine compared to the patients treated with articaine.

Elderly patients, female patients, less experienced surgeons, longer duration of surgical procedures and anesthesia support during the surgical procedure are some of the variables that affect the level of

discomfort in patients during third molar extraction and in the postoperative period [10]. The pain that occurs after the third molar tooth extraction is considerable and pain relief after the surgery is being addressed in many studies. The level of pain that occurs after impacted tooth operations depends on the position of the buried tooth, bone or mucosal retention, extraction pattern of the buried tooth, irrigation, trismus, swelling, duration of operation, ability of the physician and closure of the operation area as primary or secondary [11,12].

Depending on the oral health of patients, there is a decrease in the quality of life in the postoperative period. Postoperative pain, edema and trismus can cause functional and social loss in patients after third molar dental surgery. Several studies have evaluated the use of analgesics, antibiotics and mouthwashes to reduce these complications and improve postoperative quality of life [13-15]. In the current study, we compared the effects of articaine and levobupivacaine on the postoperative quality of life in impacted third molar dental surgery.

Local anesthetics cause transient sensory, motor and autonomic function loss when delivered at appropriate concentrations, resulting in electrophysiological activity changes in all nerve fibers, neurons, and other excitable tissues in the body. Local anesthetics are used both as anesthetics and analgesics in dental surgery. Rapid incubation time, excellent quality of the anesthetic, low toxicity and short-term hydrolytic breakdown are the reasons for the widespread use of articaine in dentistry [16]. Although bupivacaine has been preferred for many years in clinical use, the presence of cardiotoxicity has led to the need for discovery of new drugs. For this reason, the more reliable S (-) enantiomer of bupivacaine, known as levobupivacaine, has come into use. Human and animal studies have shown that levobupivacaine is as effective as bupivacaine and provides a longer duration of sensory block [17-19].

Various studies have been conducted to determine the mean time to the onset of anesthesia. Branco et al. [20] reported 1.5 minutes (range 0-4 minutes) for levobupivacaine and 1 minute (range 0-21 minutes) for bupivacaine. Gregorio et al. [21] reported 1.66 ± 0.13 minutes for articaine and 2.51 ± 0.21 minutes for bupivacaine while Thakare et al. [2] reported 42.53 ± 16.65 seconds for articaine and 61 ± 26.63 seconds for bupivacaine. We found in the current study that the time to the onset of anesthesia was 136.69 ± 33.52 seconds for levobupivacaine and 80.28 ± 19.27 seconds for articaine. This difference in duration between articaine and levobupivacaine could be related to the difference in pKa values. The pKa value of articaine (7.8) is lower than the pKa value of levobupivacaine (8.1). The pKa of a drug is the pH at which the ionic and non-ionic forms of the drug are found in equal amounts. If the pKa value is close to the physiological pH, the concentration of the non-ionic base form of the drug is higher; therefore, a greater amount of the drug is likely to cross the neuronal membrane and the onset of action is faster.

Colombini et al. [22] reported that the duration of postoperative anesthesia in a third mandibular molar surgery was 273.80 ± 15.94 minutes for articaine. Branco et al. [20] reported a duration of postoperative anesthesia of 612 minutes (range 403-740 minutes) for levobupivacaine and 643 minutes (range 240-864 minutes) for bupivacaine. Gregorio et al. [21] reported that the duration of postoperative anesthesia was 260.31 ± 20.49 minutes for articaine and 319.68 ± 34.26 minutes for bupivacaine in a patient who underwent osteotomy. The duration was 245.10 ± 16.60 minutes for articaine and 310.92 ± 49.86 minutes for bupivacaine in patients who did not undergo osteotomy. In the current study, the duration of postoperative anesthesia was 3.01 ± 0.94 hours for articaine, 7.85 ± 2.49 hours for levobupivacaine in patients who underwent osteotomy, and 3.10 ± 1.02 hours for articaine and 8.22 ± 2.25 hours for levobupivacaine in patients who did not undergo osteotomy. The longer duration of postoperative anesthesia observed with levobupivacaine compared to articaine in the current study is therefore consistent with previously published data.

Pain is highly subjective; previous encounters with pain may vary with factors such as education level and pain threshold, which makes the objective measurement of pain very difficult. Despite these limitations, VAS is universally regarded as the most appropriate instrument for pain measurement, and is commonly used to measure postoperative pain after surgical excision of the third major molar [23,24]. VAS was used to assess pain in the current study as well. Rood et al. [8] reported that patients who underwent anesthesia with levobupivacaine in impacted third molar surgery had lower VAS scores than those using lidocaine. Similarly, Crincoli et al. [25] found that postoperative VAS scores of patients using levobupivacaine were lower than those using mepivacaine at the 1st and 2nd

hours. Kakagia et al. [26] also reported that the use of levobupivacaine in abdominoplasty surgery was accompanied by significantly lower postoperative VAS scores between the 4th and 24th hours after surgery compared to ropivacaine. Olmedo-Gaya et al. [27] reported that the intensity of pain measured by VAS was significantly higher in the patients provided with articaine compared to the patients provided with bupivacaine at all time points except for the 8th hour postoperatively. Sancho-Puchades et al. [28] reported lower pain levels between 5th and 9th hours after surgery in patients treated with bupivacaine. While Pellicer-Chover et al. [29] found no significant difference in pain levels post-surgery in patients treated with these anesthetics, Trullenque-Eriksson et al. [30] observed lower levels of pain at the 6th and 12th hours after surgery with articaine compared to bupivacaine. In the current study, no statistically significant difference was found in the VAS scores with the use of either articaine or levobupivacaine at 0 and 15 minutes after the surgeries without osteotomy. However, a difference in outcome with the two anesthetics was observed starting at the 30th minute after the operation, and the VAS scores with levobupivacaine from 45th minute to the 4th hour after surgery were found to be statistically significantly lower compared to the surgeries performed with articaine. The VAS scores with levobupivacaine from the 15th minute to the 4th hour after osteotomy surgeries were also found to be statistically significantly lower than those performed with articaine. Our data therefore corroborate data from previous studies that have reported lower VAS scores with the use of levobupivacaine.

The lower VAS scores observed with levobupivacaine can be attributed to a longer duration of anesthesia along with an analgesic effect. This is supported in the current study by a significantly reduced use of additional painkiller with levobupivacaine (0.76 ± 0.85 with osteotomy, 0.30 ± 0.70 without osteotomy) compared to articaine (1.56 ± 1.16 with osteotomy, 0.69 ± 1.01 without osteotomy). Demiraran et al. [31] found that postoperative analgesic requirements of patients using levobupivacaine was lower compared to patients using lidocaine after rhinoplasty. Olmedo-Gaya et al. [27] reported that rescue analgesia was required by 13 (52%) patients using articaine and 8 (32%) patients using bupivacaine; however, this difference did not reach statistical significance. Gregorio et al. [21] found that the duration of postoperative analgesia was 195.68 ± 27.74 minutes with articaine and 281.72 ± 68.62 minutes with bupivacaine in surgeries without osteotomy; the same was 193.14 ± 24.56 minutes with articaine and 226.21 ± 60.25 minutes with bupivacaine in surgeries with osteotomy. Colombini et al. [22] reported a duration of postoperative analgesia of 198 ± 25.86 minutes with articaine in impacted third molar dental surgery. In the current study, the duration of postoperative analgesia was 3.07 ± 1.26 hours with articaine and 7.10 ± 2.88 hours with levobupivacaine in osteotomy patients; 2.58 ± 1.14 hours with articaine and 8.01 ± 2.04 hours with levobupivacaine in surgeries without osteotomy. This difference is most likely due to the analgesic effect of levobupivacaine.

Intraoperative bleeding was found to be higher in surgeries that were performed using articaine compared to levobupivacaine. Neither anesthetic agent contains any vasoconstrictor. Therefore, the lower bleeding observed with levobupivacaine could be due to lower induction of vasodilation as well as some induction of vasoconstriction with this agent compared to other local anesthetics [17].

Surgical extraction of impacted lower third molars is a highly complex procedure and complications such as lingual nerve damage [32], alveolar nerve damage [33] and mandibular fracture [34] have been reported in previous studies. However, in the current study, such complications were not observed in any of the patients.

In conclusion, the use of 0.5% levobupivacaine provided prolonged postoperative analgesia, less hemostasis, a longer duration of soft tissue anesthesia with better postoperative pain control and lower postoperative VAS scores compared to the use of 2 % articaine in impacted third molar dental surgery. Thus, levobupivacaine can be considered as a viable alternative to the established local anesthetics for the surgical removal of lower third molars.

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] Adeyemo, W. L. 2006. Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(4), 448-452.
- [2] Thakare, A., Bhate, K., Kathariya, R. 2014. Comparison of 4% articaine and 0.5% bupivacaine anesthetic efficacy in orthodontic extractions: prospective, randomized crossover study. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 52(2), 59-63.
- [3] Al-Khateeb, T. H., Bataineh, A. B. 2006. Pathology associated with impacted mandibular third molars in a group of Jordanians. *J Oral Maxillofac Surg*, 64(11), 1598-1602.
- [4] Aronson, J. K. Articaine. 2006. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*: Elsevier, Amsterdam, p. 348-9.
- [5] Aronson, J. K. 2006. Levobupivacaine. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*: Elsevier Amsterdam, p. 2037-8.
- [6] Malamed, S. F. 1997. *Clinical Action of Specific Agents*. Malamed, S. F., *Handbook of Local Anesthesia*, 4th ed., Mosby, St. Louis.
- [7] Danielsson, K., Evers, H., Holmlund, A., Kjellman, O., Nordenram, A., Persson, N. E. 1986. Long-acting local anaesthetics in oral surgery. Clinical evaluation of bupivacaine and etidocaine for mandibular nerve block. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15(2), 119-126.
- [8] Rood, J. P., Coulthard, P., Snowdon, A. T., Gennery, B. A. 2002. Safety and efficacy of levobupivacaine for postoperative pain relief after the surgical removal of impacted third molars: a comparison with lignocaine and adrenaline. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40(6), 491-496.
- [9] Ataoglu, H., Oz, G.Y., Candirli, C., Kiziloglu, D. 2008. Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 46(2), 133-135.
- [10] Reis, G. E. D. S., Calixto, R. D., Petinati, M. F. P., Souza, J. F., Kuchler, E. C., Costa, D. J. D., Bonotto, D., Rebellato, N. L. B., Scariot, R. 2020. Effect of different factors on patient perception of surgical discomfort in third molar surgery. *Braz Oral Res*, 35, e007.
- [11] Pasqualini, D., Cocero, N., Castella, A., Mela, L., Bracco, P. 2005. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34(1), 52-57.
- [12] Peterson, L.J. 2003. *Principles of Management of Impacted Teeth*. Ellis, E., Hupp, J.R. and Tucker, M.R. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 4th Edition, Mosby, St. Louis, 184-213.
- [13] Beirne, O.R. 2006. Postoperative oral amoxicillin/clavulanic acid reduces inflammatory complications following extraction of impacted mandibular third molars. *J Evid Based Dent Pract*, 6(3), 216-217.
- [14] Benediktsdottir, I. S., Wenzel, A., Petersen, J. K., Hintze, H. 2004. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97(4), 438-446.
- [15] Monaco, G., Tavernese, L., Agostini, R., Marchetti, C. 2009. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(7), 1467-1472.
- [16] Vree, T. B., Gielen, M. J. 2005. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 19(2), 293-308.
- [17] Foster, R. H., Markham, A. 2000. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*, 59(3), 551-579.
- [18] Gristwood, R. W., Greaves, J. L. 1999. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs*, 8(6), 861-876.

- [19] Leone, S., Di Cianni, S., Casati, A., Fanelli, G. 2008. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed*, 79(2), 92-105.
- [20] Branco, F.P., Ranali, J., Ambrosano, G.M., Volpato, M. C. 2006. A double-blind comparison of 0.5% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine and 0.5% levobupivacaine with 1:200,000 epinephrine for the inferior alveolar nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101(4), 442-447.
- [21] Gregorio, L. V., Giglio, F. P., Sakai, V. T., Modena, K. C., Colombini, B. L., Calvo, A. M., Sipert, C. R., Dionísio, T. J., Lauris, J. R., Faria, F. A., Trindade Junior. A. S., Santos, C. F. 2008. A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106(1), 19-28.
- [22] Colombini, B. L., Modena, K. C., Calvo, A. M., Sakai, V. T., Giglio, F. P., Dionísio, T. J., Trindade, A. S. Jr., Lauris, J. R., Santos, C. F. 2006. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(2), 169-174.
- [23] Grossi, G. B., Maiorana, C., Garramone, R. A., Borgonovo, A., Creminelli, L., Santoro, F. 2007. Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(5), 901-917.
- [24] Penarrocha, M., Sanchis, J. M., Saez, U., Gay, C., Bagan, J. V. 2001. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92(3), 260-264.
- [25] Crincoli, V., Di Bisceglie, M.B., Massaro, M., Giuliani, R., Favia, G., Brienza, N. 2009. Postoperative pain relief after surgical removal of impacted third molars: a single-blind, randomized, controlled study to compare levobupivacaine and mepivacaine. *J Orofac Pain*, 23(4), 325-329.
- [26] Kakagia, D. D., Fotiadis, S., Tripsiannis, G., Tsoutsos, D. 2007. Postoperative analgesic effect of locally infiltrated levobupivacaine in fleur-de-Lys abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 31(2), 128-132.
- [27] Olmedo-Gaya, M. V., Manzano-Moreno, F. J., Munoz-Lopez, J. L., Vallecillo-Capilla, M. F., Reyes-Botella, C. 2018. Double-blind, randomized controlled clinical trial on analgesic efficacy of local anesthetics articaine and bupivacaine after impacted third molar extraction. *Clin Oral Investig*, 22(9), 2981-298.
- [28] Sancho-Puchades, M., Vilchez-Perez, M. A., Valmaseda-Castellon, E., Paredes-Garcia, J., Berini-Aytes, L., Gay-Escoda, C. 2012. Bupivacaine 0.5% versus articaine 4% for the removal of lower third molars. A crossover randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 17(3), e462-468.
- [29] Pellicer-Chover, H., Cervera-Ballester, J., Sanchis-Bielsa, J. M., Penarrocha-Diago, M. A., Penarrocha-Diago, M., Garcia-Mira, B. 2013. Comparative split-mouth study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 0.5% bupivacaine in impacted mandibular third molar extraction. *J Clin Exp Dent*, 5(2), e66-71.
- [30] Trullenque-Eriksson, A., Guisado-Moya B. 2011. Comparative study of two local anesthetics in the surgical extraction of mandibular third molars: bupivacaine and articaine. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(3), e390-396.
- [31] Demiraran, Y., Ozturk, O., Guclu, E., Iskender, A., Ergin, M. H., Tokmak, A. 2008. Vasoconstriction and analgesic efficacy of locally infiltrated levobupivacaine for nasal surgery. *Anesth Analg*, 106(3), 1008-1011, table of contents.
- [32] Carmichael, F. A., McGowan, D. A. 1992. Incidence of nerve damage following third molar removal: a West of Scotland Oral Surgery Research Group study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 30(2), 78-82.
- [33] Bui, C. H., Seldin, E. B., Dodson, T. B. 2003. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*, 61(12), 1379-1389.
- [34] Dodson, T. B. 1996. Impacted third molar and mandibular angle fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81(3), 264-265.

Dental Orta Hat Simetri-Asimetrisinin Dentofasiyal Estetik Algı Üzerine Etkisi

The Effect Of Dental Midline Symmetry-Asymmetry On Dentofacial Aesthetic Perception

Esin KOZAK^{1*} , Süleyman Hakan TUNA¹ 

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



Ö Z E T

Gülümseme sözsüz iletişimde etkili olup kişiye yönelik izlenimde önemli bir rol oynar. Estetik diş hekimliği uygulamalarında gülüş analizi tedavi yaklaşımının en önemli parçasıdır. Dental orta hat, iki santral kesici diş arasındaki temas yüzeyi olarak tanımlanır ayrıca anterior dişlerin konumlandırılmasında dikkate alınması gereken estetik faktörlerinden biridir. İdeal bir dental orta hat, dental kompozisyonda arzu edilen bir uyum ve birlik etkisini yaratır. Özellikle gülümseme simetrisinden söz edildiğinde, dental orta hat pozisyonunun önemi, dişsiz anterior bölgeyi restore ederken bir ön koşul oluşturmaktadır. Gülüş analizinde dental orta hat asimetri ve simetrisi özellikle değerlendirilmelidir. Bu çalışmadaki amacımız; gülüş simetrisinde rol oynayan dental orta hat asimetri ve simetrisinin fasiyal estetik algısı üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Dental orta hat, estetik algı, simetri

Alınış / Received: 07.02.2022 Kabul / Accepted: 09.05.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Smiling is effective in nonverbal communication and plays an important role in the impression of the person. Smile analysis is the most important part of the treatment approach in aesthetic dentistry applications. The dental midline is defined as the contact surface between two central incisors and is one of the aesthetic factors to consider when positioning anterior teeth. An ideal dental midline creates the desired effect of harmony and unity in the dental composition. Especially when talking about smile symmetry, the importance of dental midline position is a prerequisite when restoring the edentulous anterior region. Dental midline asymmetry and symmetry should be especially evaluated in smile analysis. Our aim in this study; To evaluate the effect of dental midline asymmetry and symmetry, which plays a role in smile symmetry, on facial aesthetic perception.

Keywords: Dental midline, aesthetic perception, symmetry



1. Giriş

Yüz ve gülümsemeyle ilgili birçok estetik kavram, kanıtlanmış bilimsel yöntemlerden ziyade yazarların görüşleri üzerine oluşturulmuştur [1-3]. Bu, güzelliği nitelemenin ve nicelleştirmenin zorluğu ile açıklanabilir [4]. Ancak diş hekimliğinde neyin güzel olduğuna dair güzellik algısının ölçülmesinin gerekliliği, teşhis ve tedavi planlamasına yön verebilecek bilimsel verilerin sağlanması için esastır [4]. Miller [5], eğitilmiş ve gözlemci gözün dengesiz, çevresiyle uyumsuz veya asimetrik olanı kolayca algıladığını belirtti. Çalışmalar, bir kişinin minör anormallik algısını araştırarak anterior diş estetiğini değerlendirmiştir [6-8].

Dental orta hat, iki santral kesici diş arasındaki temas yüzeyi olarak tanımlanır [1]. Lombardi [1], dental kompozisyonun stabilitesi için dental orta hattın uygun yerleşiminin gerekli olduğunu belirtmiştir. Çalışmasında dental orta hattın hatalı yerleştirilmesinin, her iki taraftaki elemanların dengeli dağılımını imkansız hale getirdiğini söylemiştir [1]. Gözbebekleri arası çizginin orta noktası veya kaşların ortasından gelen çizgi temel olarak yüz orta çizgisini bulmak için kullanılır [9].

İdeal bir dental orta hat, dental kompozisyonda arzu edilen bir uyum ve birlik etkisini yaratır [1]. Özellikle gülümseme simetrisinden söz edildiğinde, dental orta hat pozisyonunun önemi, dişsiz anterior bölgeyi restore ederken bir ön koşul oluşturmaktadır [5]. Diş ve yüz orta hattı arasındaki korelasyon, diş estetiği değerlendirmesinde genellikle ilk parametredir. Dental orta hat konusunda birtakım farklı görüşler mevcuttur [2]. Bazı yazarlar, anatomik referanslar olarak interkesici papilla ve labial frenumu kullanarak dental orta hattın yüz orta hattıyla çakışması gerektiğini savunurken, diğerleri ise yapay bir görüntü vereceği için diş orta hattının asla yüz orta hattı ile çakışmaması gerektiğini savunmuştur [5]. Miller, filtrumu referans olarak kullanarak, genel popülasyonda diş orta hattının yüz orta hattıyla eşleşip eşleşmediğini araştırarak ilk yazar olmuştur [5]. Popülasyonun %75'inde dental orta hattın philtrum ile ve dolayısıyla yüz orta hattı ile çakıştığını bulmuştur. Ayrıca popülasyondaki bireylerin sadece yaklaşık %32'sinde maksiller dental orta hattın mandibuler dental orta hat ile çakıştığı sonucuna ulaşmıştır [5]. Filtrum, dental orta hattın pozisyonunu değerlendirmek için referans anatomik yapı olarak kabul edilir [10]. 1990'da Rufenacht [11], gülümsemenin dinamiği içinde dental orta hattın konumunun daha iyi anlaşıldığını ve mümkün olduğunca dental orta hattın yüz orta hattıyla çakışması gerektiğini ifade etmiştir. Bununla birlikte, dental orta hattın konumu, dental bileşimin simetrisinin doğasına göre belirlenmelidir. Hastalar yanlış konumlandırılmış bir orta hattı kolayca farkedebildiğinden, estetik açıdan çekici bir gülümsemede dental simetrik bir yerleşim, önemli bir faktör olarak kabul edilir [1,2,12]. Bu fikir, onu destekleyecek bilimsel bir kanıt olmadan diş hekimliği pratiğinde kısa sürede benimsenmiştir [6].

Bu çalışmanın null hipotezi “sağ ve sol tarafa doğru olan dental orta hat kaymalarına verilen puanlar arasında bir fark yoktur.” şeklinde kuruldu. Çalışmanın amacı ise, anterior diş asimetrisinin gülüş estetiği üzerine etkisine ilişkin gözlemcilerin algılarını değerlendirmektir.

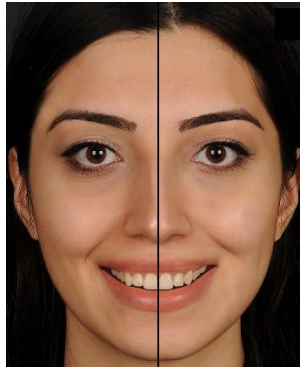
2. Materyal ve Metot

Bu çalışmaya, görünen bölgede dentofasiyal olarak herhangi bir anomalisi bulunmayan, dişlerinde dolgu, protetik restorasyon ve okluzyon problemi olmayan oval ark formuna sahip 25 yaşında sağlıklı genç bir kadın model olarak alındı. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılarak poz gülümsemesi alınan bu kişiye ve dijital olarak elde edilen fotoğraflara puan verecek katılımcılara çalışmanın amacı anlatıldı. Bu çalışmaya 20-25 yaş aralığındaki diş hekimliği öğrencileri dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alındı. (27.02.2020 tarihi ve 71 sayılı karar)

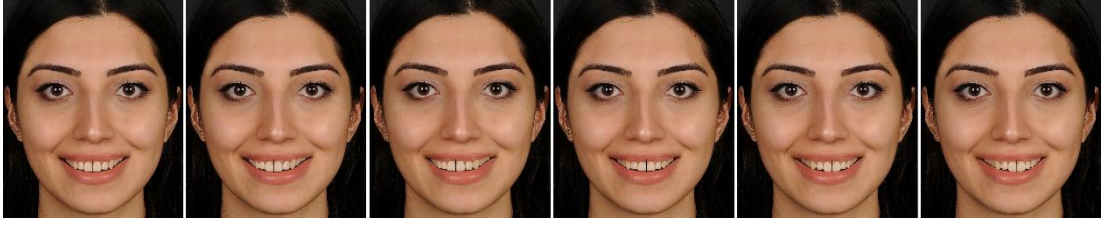
Poz gülümsemesi, doğal baş pozisyonunda, düz siyah arka zemine sahip bir ortamda, bireyden 1.5 metre uzaklıkta cepheden (frontalden) (Nikon D40X digital SLR Camera, 10.2 megapixels; Nikon Corp., Tokyo, Japan) alındı. Alınan fotoğraf, Photoshop CC 2020 (Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA) yazılım programına aktarıldı. Kadın gönüllünün tam yüz fotoğrafında sağ ve sol ayna görüntüsü oluşturulması amaçlandı. Fasiyal ve dental yapılarda herhangi bir asimetri bulunmayan kontrol fotoğrafı oluşturuldu (Resim 1). Dijital olarak düzenlenen fotoğraflar Adobe Connect yazılımı üzerinden Powerpoint 2010 programı ile 302 kişiye eş zamanlı olarak gösterildi. Katılımcılara, fotoğraf sunumundan önce çalışmanın amacı ve takip edilecek yöntem hakkında bilgilendirme yapıldı. Ayrıca sunulacak fotoğrafların bir kişinin fotoğraflarından elde edilmiş modifikasyonları olduğu belirtildi. Çalışmada katılımcılardan poz gülümsemesini değerlendirmeleri için VAS (Visual Analog Scale-VAS) skalasını 0-10 aralığında kullanması istendi. VAS skalasında (skalanın sol köşesi) 0'a yakın kısım göze hoş gelmeyen, (skalanın sağ köşesi) 10'a yakın olan kısım göze hoş gelen fotoğrafı ifade ediyordu. Powerpoint sunumu puanlama esnasında, her bir fotoğraf 15 saniye ekranda kalacak ve diğer fotoğrafa geçmeden önce 5 saniye siyah ekran görülecek şekilde ayarlandı. Fotoğraf sunumu tamamlandıktan sonra katılımcıların verdikleri puanlar, kişisel bilgileri ile birlikte toplandı.

Simetrik fasiyal modelde; Diş orta hattının kaydırılması simetrik fasiyal modelin sağ ve sol tarafına doğru yapılmıştır. Üç aşamalı 1 mm'lik artış sağlanarak dijital olarak ayarlamalar yapıldı. Dental orta hat kayması çalışması için elde edilen yedi fotoğraf şu şekildedir (Resim 2).

1. Simetrik fasiyal model, dental orta hat kayması yok.
2. 1 mm sağ tarafa doğru dental orta hat kayması var.
3. 2 mm sağ tarafa doğru dental orta hat kayması var.
4. 3 mm sağ tarafa doğru dental orta hat kayması var.
5. 1 mm sol tarafa doğru dental orta hat kayması var.
6. 2 mm sol tarafa doğru dental orta hat kayması var.
7. 3 mm sol tarafa doğru dental orta hat kayması var.



Resim 1. Simetrik fasiyal/dental model



Resim 2. Sırasıyla; 1 mm sağ dental orta hat kayması, 2 mm sağ dental orta hat kayması, 3 mm sağ dental orta hat kayması, 1 mm sol dental orta hat kayması, 2 mm sol dental orta hat kayması, 3 mm sol dental orta hat kayması.

3. Bulgular

Katılımcıların (n=189) %62,6'sı kadın, (n=113) %37,4'ü erkek olduğu tespit edildi.

Tablo 1. Katılımcıların dental orta hat kayması anketine verdikleri cevapların dağılımları

Verilen Puan	Yüzde	Simetrik Dental Model	1 mm Sağ Dental Orta Hat Kayması	2 mm Sağ Dental Orta Hat Kayması	3 mm Sağ Dental Orta Hat Kayması	1 mm Sol Dental Orta Hat Kayması	2 mm Sol Dental Orta Hat Kayması	3 mm Sol Dental Orta Hat Kayması
0	n	1	6	60	136	7	33	145
	%	0,3	2,0	19,9	45,0	2,3	10,9	48,0
1	n	0	31	83	109	12	65	98
	%	0	10,3	27,5	36,1	4,0	21,5	32,5
2	n	1	56	57	41	22	60	38
	%	0,3	18,5	18,9	13,6	7,3	19,9	12,6
3	n	0	49	58	8	35	68	15
	%	0	16,2	19,2	2,6	11,6	22,5	5,0
4	n	0	64	24	7	58	34	4
	%	0	21,2	7,9	2,3	19,2	11,3	1,3
5	n	5	38	12	1	64	26	1
	%	1,7	12,6	4,0	0,3	21,2	8,6	0,3
6	n	8	31	4	0	41	11	1
	%	2,6	10,3	1,3	0	13,6	3,6	0,3
7	n	61	19	3	0	34	4	0
	%	20,2	6,3	1,0	0	11,3	1,3	0
8	n	137	7	1	0	25	1	0
	%	45,4	2,3	0,3	0	8,3	0,3	0
9	n	74	1	0	0	1	0	0
	%	24,5	0,3	0	0	0,3	0	0
10	n	15	0	0	0	3	0	0
	%	5,0	0	0	0	1,0	0	0

Araştırmada cinsiyetlerine göre simetrik dental model, 1,2,3 mm sağ dental orta hat kayması, 1,2,3 mm sol dental orta hat kayması değişkenlerinin aldıkları değerler arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın olup olmadığı Mann Whitney U analizi ile test edildi.

Analiz sonucuna göre katılımcıların cinsiyetlerine göre simetrik dental model, 1 mm sol dental orta hat kayması değişkenlerini aldıkları değerlerin sıra ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı ($p>0,05$) görüldü. 2 mm sağ dental orta hat kayması ($U =7884,000$, $p=0,000<0,05$), 1 mm sağ dental orta hat kayması ($U =8752,000$, $p=0,008<0,05$), 3 mm sağ dental orta hat kayması ($U =9262,000$, $p=0,037<0,05$), 3 mm sol dental orta hat kayması ($U =9102,500$, $p=0,020<0,05$), 2 mm sol dental orta hat kayması ($U =8503,000$, $p=0,003<0,05$) değişkenlerinin aldıkları değerlerin sıra ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olduğu tespit edildi.

Araştırmada sağ ve sola göre 1 mm, 2 mm ve 3 mm dental orta hat kayması değişkenlerinin aldıkları puanları arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın olup olmadığı Mann Whitney U analizi ile test edildi. Analiz sonucuna göre sağ ve sol arasında 1 mmde ($U =31933,000$, $p=0,000$), 2 mmde ($U =36331,000$, $p=0,000$), istatistiksel olarak önemli bir farklılık olduğu ($p<0,05$), 3mm ($U =44761,500$, $p=0,672$) istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 2. Sağa doğru dental orta hat kaymasının karşılaştırılması

Dental orta hat kayması	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Sıra ortalaması	X ²	p	Bonferroni
Simetrik (0)	302	7,99	1,11	8	1044,27	857,240	0,000*	1<0; 2<1
1 mm (1)	302	3,71	1,91	4	668,19			2<0; 3<1
2 mm (2)	302	1,92	1,59	2	440,61			3<0; 3<2
3 mm (3)	302	0,82	0,96	1	264,94			

* $p<0,05$

Tablo 3. Sola doğru dental orta hat kaymasının karşılaştırılması

Dental orta hat Kayması	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Sıra ortalaması	X ²	p	Bonferroni
Simetrik (0)	302	7,99	1,11	8	1029,40	890,130	0,000*	1<0; 2<1
1 mm (1)	302	4,75	2,03	5	703,60			2<0; 3<1
2 mm (2)	302	2,51	1,70	2	457,43			3<0; 3<2
3 mm (3)	302	0,81	1,01	1	227,58			

* $p<0,05$

Araştırmada sağ ve sol gruplarında bulunan katılımcıların simetrik, 1, 2, 3 mm dental orta hat kayma puanlarının sıra ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın olup olmadığı Kruskal Wallis H analizi ile test edildi. Analiz sonucuna göre simetrik dental model, 1, 2, 3 mm dental orta hat kayması gruplarının sıra ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olduğu ($p=0,000<0,05$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit edebilmek için Bonferroni analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre tüm gruplar arasında olduğu tespit edildi.

4. Tartışma ve Sonuç

Dengeli bir gülümseme için, yüzün simetrik oluşu ve yüz ile diş orta hatlarının çıkışması estetik bir gülümseme için kritik öneme sahiptir [4]. Pinho ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, dental orta hat kaymasının kabul edilebilirlik eşiği ortodontistler arasında 1 mm, meslekten olmayan kişiler arasında 4 mm olarak belirtilmiştir [4]. Roden-Johnson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ortodontistler arasında dental orta hat kaymasının kabul edilebilirlik eşiği 2 mm idi [13]. Janson ve arkadaşlarının [14] derleme çalışmalarında, ortodontistler ve meslekten olmayan kişiler için kabul edilebilir dental orta hat kayma eşiği 2,2 mm olarak bildirmiştir; ortodontistler ve meslekten olmayan

kişiler arasında bu görüşte farklılık bulunmamaktadır. Kokich ve arkadaşları, ortodontistlerin 4 milimetrenin üzerindeki dental orta hat kaymalarını estetik olarak rahatsız edici bulduklarını bildirdiler [15]. Dengeli bir gülümseme için, yüzün simetrik oluşu ve yüz ile diş orta hatlarının çakışması estetik bir gülümseme için kritik öneme sahiptir [4].

Bu çalışmanın sonucuna göre kadın diş hekimliği öğrencilerinin 2 mm sağ dental orta hat kayması (U =7884,000, p=0,000<0,05), 1 mm sağ dental orta hat kayması (U =8752,000, p=0,008<0,05), 3 mm sağ dental orta hat kayması (U =9262,000, p=0,037<0,05), 3 mm sol dental orta hat kayması (U =9102,500, p=0,020<0,05), 2 mm sol dental orta hat kayması (U =8503,000, p=0,003<0,05) değişkenlerine verdikleri puanların sıra ortalamasının erkek diş hekimliği öğrencilerine göre daha az olduğu görüldü. Bu sonuca göre kadınların dental orta hat kaymalarını algılama eşiğinin erkeklere göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Simetrik dental model, sağ ve sol tarafa doğru kademeli dental orta hat kaymalarında da en yüksek puanı dental orta hat kayması olmayan simetrik dental model aldı (p=0,000<0,05). Her iki taraf için de fotoğraflara verilen puanlar en fazladan en aza doğru; simetrik dental model, 1 mm dental orta hat kayması, 2 mm dental orta hat kayması, 3 mm dental orta hat kayması şeklinde sıralandı.

Önceki çalışmaların çoğu sadece bir tarafa doğru orta hat kaymasını değerlendirirken, bu çalışmada iki tarafa doğru dental orta hat kayması algısına bakıldı. Çalışmaya göre sağ tarafa doğru 1 mm ve 2 mm dental orta hat kayma puanlarının, sol tarafa doğru olan 1 mm ve 2 mm dental orta hat kayma puanlarından daha fazla olduğu tespit edildi (p<0,05). Sağ ve sol tarafa doğru 3 mm dental orta hat kayması arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Bu bulgulara göre: "Sağ ve sol tarafa doğru olan dental orta hat kaymalarına verilen puanlar arasında bir fark yoktur." sıfır hipotezi kısmen kabul edildi. Thomas ve arkadaşları [16], gözlemcilerin sağ veya sol elini kullanmasının dental orta hat kayma yönünü algılama üzerindeki olası etkisini araştırmıştır. Zhang ve arkadaşları [17], her iki tarafa doğru olan dental orta hat sapmalarını değerlendirmiş ve orta hat sapmasının yönü ile fotoğraflara verilen puanlar arasında önemli bir ilişki bulamamıştır. Bununla birlikte gelecekte, bu konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak için, daha fazla miktarda sol elini kullanan gözlemci popülasyonları ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maksiller diş orta hattının yüze göre konumu genellikle protetik ve/veya ortodontik tanıda önemli bir faktördür [18]. Dişlerin simetrik olarak sıralanması, gülüşün estetik olarak algılanmasında oldukça önemli bir faktör olarak kabul edilir [2,19]. Hastalar yüzün tamamını incelediğinde dental orta hattaki sapmaları kolayca farkedebilirler [12]. İlk olarak 1990'ların sonuna doğru dental orta hat kaymasını değerlendiren çalışmalar ortaya çıkmaya başlamıştır. Ancak yayınlanan araştırmalarda, kullanılan materyaller ve metodlar arasındaki çeşitlilikler nedeniyle oldukça farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır [20].

1998 yılında Beyer, farklı fasiyal yapıların yüz orta hattında oynadığı etki ve dental orta hattın estetik algısı üzerindeki etkisi hakkında bir araştırma yayınladı [10]. Çalışmalarının sonucunda, fasiyal yapıların estetik algı üzerine etkili olduğunu belirtmiştir [13]. Johnston ve arkadaşları [6] tarafından yapılan bir çalışmada, ortodontistler arasında dental orta hat kaymasının kabul edilebilirlik eşiği 2 mm idi. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak staj eğitimi almamış diş hekimliği öğrencileri tarafından dental orta hat kaymasının kabul edilebilir eşiğinin 2 mm olduğu söylenebilir. Beyer ve arkadaşları [10], Ker ve arkadaşları [20] yaptıkları çalışmalarda 2 mm ve daha büyük dental orta hat kaymalarının gözlemciler tarafından kolayca farkedildiği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmaların aksine, Kokich ve arkadaşları [15] 1999 yılında, Pinho ve arkadaşları [4] ise 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında 4 mm'lik bir diş orta hat kaymasının meslekten olmayan kişilerin estetik algısı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Ker ve arkadaşları [20] meslekten olmayan kişiler tarafından estetik olarak kabul edilebilir maksimum yüz orta hattından dental orta hat sapmasının 2,9 mm olduğunu savunmaktadır.

Asimetrik yüz modelinde dental yapılarıdaki sapmaları ve bu sapmaların gülümseme estetiği algısı üzerine etkisini incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalardan bu çalışmanın farkı, bu yüz modelinin kontrollü yüz simetrisine sahip olması, dental orta hat kaymasının her iki yönde de tutarlı olmasıdır.

Bu çalışmada kullanılan tüm parametrelerin estetik algı değerlendirilmesi VAS ile yapıldı. VAS, gülüş estetiğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [21]. Fotoğrafları değerlendiren kişilerin görüşlerini daha rahat ve daha az kısıtlama ile ifade etmelerine imkan sağladığı için fotoğrafları değerlendirmek için VAS kullanıldı [22]. Çoğu araştırmacı, fotoğrafları manipüle etmek için Adobe Photoshop yazılımı kullanmıştır [7, 21]. Adobe Photoshop yazılımı, bu çalışmada da fotoğrafların düzenlenmesi için yararlı ve geçerli bir yöntem olduğunu kanıtladı. Fotoğraflar

katılımcılara Adobe Connect programı aracılığıyla bir slayt sunum yazılımı (PowerPoint) ile gösterildi. Çünkü fotoğrafların baskı halinde gösterilmesine kıyasla daha kısa sürede daha fazla sayıda değerlendirici elde edilmesi amaçlandı [23]. Slaytlar arasında siyah bir arka plan kullanılması, değerlendiricileri önceki fotoğraftan izole etmek ve bir sonraki fotoğrafın değerlendirmesini etkilemekten kaçınmaktı. Görüntüler arasında karşılaştırma yapmayı önlemek için değerlendiricilerin daha önce puan verdiği fotoğraflara dönmesine izin verilmeden fotoğraflar otomatik olarak ilerletildi [24]. Bu çalışmada yalnızca iki boyutlu görüntülere dayalı bir değerlendirme yapıldı. Dijital yüz tarama kullanılarak üç boyutlu bir yaklaşımla daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmadaki bulgulara yapılan yorumlar aynı toplumda ve aynı seviyede eğitim almış küçük bir grup için geçerlidir. Gelecekte gülüş simetrisi üzerinde önemli rol oynayan bu faktörlerin farklı toplumlarda daha büyük popülasyonda ve farklı meslek gruplarında değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Her düzensiz yüze uyan ideal bir gülümseme tasarımı için alternatif tedavi seçenekleri sunmak amacıyla yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Simetrik yüzlerde dental orta hat, yüz orta hattıyla uyumlu olmalıdır. Simetrik yüzlerde dental orta hat kayması her iki yöne doğru 2 mm'den fazla olmamalıdır. Gülüş estetiğini veya bazı dental uyumsuzluklarının estetik algı üzerine etkisini değerlendirmek için tüm yüzü içeren fotoğraflar daha gerçekçi sonuca ulaşılmasını sağlar.

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.

Çalışmanın etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alındı. (27.02.2020 tarihi ve 71 sayılı karar)

Kaynakça

- [1] Lombardi RE. The principles of visual perception and their clinical application to denture esthetics. *J Prosthet Dent.* 1973;29(4):358-382.
- [2] Tjan AH, Miller GD, The JG. Some esthetic factors in a smile. *J Prosthet Dent.* 1984;51(1):24-28.
- [3] Rufenacht CR. Principles of esthetic integration, Chicago Quintessence Pub. Co.,2000.
- [4] Pinho S, Ciriaco C, Faber J, Lenza MA. Impact of dental asymmetries on the perception of smile esthetics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;132(6):748-753.
- [5] Miller EL, Bodden Jr WR, Jamison HC. A study of the relationship of the dental midline to the facial median line. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1979;41(6):657-660.
- [6] Johnston CD, Burden DJ, Stevenson MR. The influence of dental to facial midline discrepancies on dental attractiveness ratings. *Eur J Orthod.* 1999;21(5):517-522.
- [7] Moore T, Southard KA, Casco JS, Qian F, Southard TE. Buccal corridors and smile esthetics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;127(2):208-261.
- [8] LaVacca MI, Tarnow D, Cisneros GJ. Interdental papilla length and the perception of aesthetics. *Practical procedures & aesthetic dentistry: PPAD.* 2005;17(6):405-12.
- [9] Cardash HS, Ormanier Z, Laufer BZ. Observable deviation of the facial and anterior tooth midlines. *J Prosthet Dent.* 2003;89(3):282-285.
- [10] Beyer JW, Lindauer SJ. Evaluation of dental midline position. *Semin Orthod.* 1998;4(3):146-152.
- [11] Rufenacht C. Fundamental of esthetics. Chicago: Quintessence Publishing, 1990, p.11-93.

- [12] Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod.* 1994;64(2):89-98.
- [13] Roden-Johnson D, Gallerano R, English J. The effects of buccal corridor spaces and arch form on smile esthetics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;127(3):343-350.
- [14] Janson G, Branco NC, Fernandes TM, Sathler R, Garib D, Lauris JR. Influence of orthodontic treatment, midline position, buccal corridor and smile arc on smile attractiveness. *Angle Orthod.* 2011;81(1):153-161.
- [15] Kokich VO Jr, Kiyak HA, Shapiro PA. Comparing the perception of dentists and lay people to altered dental esthetics. *J Esthet Dent.* 1999;11(6):311-324.
- [16] Thomas JL, Hayes C, Zawaideh S. The effect of axial midline angulation on dental esthetics. *Angle Orthod.* 2003;73(4):359-364.
- [17] Zhang YF, Xiao L, Li J, Peng YR, Zhao Z. Young people's esthetic perception of dental midline deviation. *Angle Orthod.* 2010;80(3):515-520.
- [18] Chiche G. Esthetics of anterior fixed prosthodontics, first edition, 1994.
- [19] Brisman AS. Esthetics: a comparison of dentists' and patients' concepts. *J Am Dent Assoc.* 1980;100(3):345-352.
- [20] Ker AJ, Chan R, Fields HW, Beck M, Rosenstiel S. Esthetics and smile characteristics from the layperson's perspective: a computer-based survey study. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(10):1318-1327.
- [21] Parekh SM, Fields HW, Beck M, Rosenstiel S. Attractiveness of variations in the smile arc and buccal corridor space as judged by orthodontists and laymen. *Angle Orthod.* 2006;76(4):557-563.
- [22] Ritter DE, Gandini LG, Pinto Ados S, Locks A. Esthetic influence of negative space in the buccal corridor during smiling. *Angle Orthod.* 2006;76(2):198-203.
- [23] Lacerda Santos R, Pereira TB, Pithon MM. Esthetic perception of the buccal corridor in different facial types by laypersons of different ages. *Bioscience Journal.* 2015;31(4).
- [24] Nimbalkar S, Oh YY, Mok RY, Tioh JY, Yew KJ, Patil PG. Smile attractiveness related to buccal corridor space in 3 different facial types: A perception of 3 ethnic groups of Malaysians. *J Prosthet Dent.* 2018;120(2):252-256.

The Effect of Smartphone Use on Neck Pain in Housewives

Ev Hanımlarında Akıllı Telefon Kullanımının Boyun Ağrısına Etkisi

Feride YARAR ^{1*}, Seda BAYRAMOĞLU ², Hande ŞENOL ³,

¹ School of Physical Therapy and Rehabilitation, Pamukkale University, Denizli, Turkey

² Pamukkale University Institute of Health Sciences, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Denizli, Turkey

³ Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Denizli, Turkey

ABSTRACT

Objective: Neck pain is becoming an important health problem lately. One of the most important reasons for this is the increase in the use of smartphones with technological developments. The aim of our study is to examine the effect of smartphone use on neck pain in housewives.

Materials and Methods: A total of 169 housewives, aged 25 and 50 (38.22 ± 7.24 years) living in Denizli and having neck pain, were included in the study. Housewives participating in the study were asked to answer a questionnaire consisting of demographic data form, Smartphone Addiction Scale (SAS), Neck Disability Index (NDI), Neck Bournemouth Questionnaire (NBQ).

Results: It was found that 42% of the housewives have been using a smart phone for 6-10 years, and when the daily phone usage times were examined, it was determined that 53.3% of the housewives used a smart phone for 2-5 hours a day. While 96.4% of the participants stated that they experienced neck pain at least once in the last 12 months, 82.8% of them experienced neck pain after using a smartphone for a long time.

Conclusions: The long usage period of smart phones, which have become indispensable in recent years, and the high addiction to smart phones cause neck disability and the severity of neck disability in housewives. We think that the effect of smartphone use on neck pain should be examined with different evaluations with more comprehensive studies in terms of public health.

Keywords: Smartphone, addiction, neck pain

Alınış / Received: 04.03.2022 Kabul / Accepted: 03.08.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



Ö Z E T

Giriş: Boyun ağrısı, günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri de teknolojik gelişmeler ile birlikte akıllı telefonların kullanımının artmasıdır. Çalışmamızın amacı ev hanımlarında akıllı telefon kullanımının boyun ağrısına olan etkisini incelemektir.

Materyal-Metot: Çalışmaya Denizli ilinde yaşayan 25-50 (38,22 ± 7,24 yıl) yaş aralığında ve boyun ağrısı olan toplam 169 ev hanımı dahil edildi. Çalışmaya katılan ev hanımlarından demografik veri formu, Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçeği (ATÖ), Boyun Özürlülük İndeksi (BÖİ), Bournemouth Boyun Anketi (BBA)'nden oluşan anket formunu cevaplamaları istendi.

Bulgular: Ev hanımlarının %42'sinin 6-10 yıldır akıllı telefon kullandığı, günlük telefon kullanım süreleri incelendiğinde ev hanımlarının %53,3'ünün günlük 2-5 saat akıllı telefon kullandığı tespit edildi. Katılımcıların %96,4'ü son 12 ayda en az 1 kez boyun ağrısı yaşadığını belirtirken, %82,8'inin uzun süre akıllı telefon kullanımı sonrası boyun ağrısı yaşadığı kaydedildi.

Sonuç: Son yıllarda vazgeçilmez hale gelen akıllı telefonların kullanım süresinin uzun olması, akıllı telefon bağımlılığının fazla olması ev hanımlarında boyun özürlü ve boyun özürlü şiddetinin artmasına sebep olmaktadır. Toplum sağlığı açısından daha kapsamlı çalışmalar ile akıllı telefon kullanımının boyun ağrısı üzerindeki etkisinin farklı değerlendirmeler ile ele alınarak incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akıllı telefon, bağımlılık, boyun ağrısı



1. Introduction

Neck pain (NP) is defined as pain occurring in the region between the occipital region and the first thoracic vertebra, due to problems such as musculoskeletal problems, incorrect posture, and psychosocial influences and ranks fourth among the causes of disability [1]. Although the prevalence of neck pain varies in studies, many studies report a one year prevalence of 15-50% [2]. Neck pain is becoming an important health problem lately. There are many factors that cause neck pain. Depression, female gender, obesity, stress and history of neck injury are considered important risk factors for neck pain [3]. One of the major reasons for this is the increasing use of hand-held devices such as smartphones [4].

Smartphones are one of the most important items used for many purposes such as communication and information exchange, which have become necessary in daily life [5].

Lately, the use of smartphones is increasing quickly. According to the Ericsson Mobility Report published in June 2021, there are 6.06 million smartphone subscribers worldwide in 2020 [6]. It was determined that 86% of women over the age of 18 living in Kenya and Algeria use mobile phones [7]. According to the data published by the Turkish Statistical Institute (TURKSTAT) in 2021, 93.7% of the female population between the ages of 16 and 74 use mobile phones in our country. [8]. The most common musculoskeletal disease in smartphone users is neck pain [9]. As a result of neck flexion and forward head posture observed while looking at the phone screen, the cervical vertebrae, joints, and muscles are overloaded [10]. These long-term and repetitive positions cause pain, fatigue around the neck region [11]. Studies have reported that 51% of housewives experience neck pain, 3.3% of women use the phone more than men. There is a significant relationship between the female gender and neck pain. Lately, most housewives spend their free time using smartphones and have a high

prevalence of neck pain at any time in their lives [12,13]. We could not find any study in the literature on the effect of smartphone use on neck pain in housewives.

The aim of this study is to examine the effect of smartphone use on neck pain in housewives.

2. Material and Method

Study Design and Sample Size

This study was approved by Pamukkale University Faculty of Medicine, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee on 16.02.2021 with the approval number E-60116787-020-20742. Informed consent was obtained from the housewives who agreed to participate in the study, and information was given about the study based on the Declaration of Helsinki.

As a result of the power analysis made according to the reference study [14], it was calculated that 80% power could be obtained at the 95% confidence level when at least 169 people were included in the study.

Sampling and Participant

The study was carried out on an online platform between February and April 2021. The population of our study consists of housewives living in Denizli, between the ages of 25 and 50 (38.22 ± 7.24 years) and having neck pain. The inclusion criteria; being a housewife, being between the ages of 25 and 50, residing in Denizli, having neck pain while answering questions, using a smartphone for at least 2 years, and those who can understand the questions were included in the study. The exclusion criteria; housewives who had undergone neck region surgery, had a neurological disease, had a migraine attack, left the questionnaire unfinished or did not want to answer, and did not meet the inclusion criteria were excluded from the study.

Data Collection Tools

The questionnaire prepared with Google Forms was applied on the online platform. Housewives participating in the study were requested to answer a questionnaire consisting of demographic data form, Smartphone Addiction Scale (SAS), Neck Disability Index (NDI), Neck Bournemouth Questionnaire (NBQ).

Demographic Data Form: Housewives' age, height, weight, BMI, dominant hand, education level, marital status, exercise habit, how many years they have been using a smartphone, how many hours a day they have used a smartphone, the last 12 months, It is a form that questions whether there is neck pain in the last 1 week and at the time of the survey and whether there is neck pain when using the phone for a long time.

Smartphone Addiction Scale (SAS): SAS was developed by Kwon et al to measure the risk of smartphone addiction. This scale consists of 33 items with a 6-point Likert scoring system. The total score varies between 33-198 points. A high score indicates that smartphone addiction is high [15]. The Turkish validity and reliability of the scale were performed by Demirci et al [16].

Neck Disability Index (NDI): NDI, developed by Vernor and Mion, evaluates the effects of neck pain and its symptoms during activities of daily living. It consists of 10 sections: neck pain intensity, personal care, lifting, reading, headache, concentration, work, driving, sleep, and leisure activities. The total score ranges from 0 to 50 [17]. The higher the score, the higher the disability. The Turkish validity and reliability of the scale were performed by Telci et al in 2009 [18].

Neck Bournemouth Questionnaire (NBQ): NBQ is a questionnaire based on the biopsychosocial disease model developed by Bolton et al. It consists of 7 questions in total: pain intensity, disability in activities of daily living, disability in social activities, anxiety, depression, fear- avoidance behavior, and pain locus of control. A 10 cm numerical scale is used for each question. The total score ranges from 0 to 70 points. As the total score obtained from the questionnaire increases, the severity of disability increases [19]. The Turkish validity and reliability of the scale were performed by Telci et al in 2019 [20].

Statistical Analyses

All statistical analyses were performed using SPSS 25.0 [IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)]. Continuous variables were defined by the mean \pm standard deviation, median (minimum – maximum values) and categorical variables were defined by number and percent. Binary Logistic Regression Analysis was used for determining which variables affects presence of neck pain. Statistical significance was determined as $p < 0.05$.

3. Results

One hundred seventy-six housewives agreed to participate in the study. After 7 housewives were excluded because they did not meet the age criteria, 169 housewife were included in the study. 33.1% of the participants are high school graduates and 31.4% are undergraduate graduates. Demographic characteristics of the participants were given in Table 1.

Most of housewives have been reported that they have been using a smartphone for 6-10 years (%42). When the daily phone usage times are examined, it has been determined that 53.3% of the housewives use a smartphone for 2-5 hours a day. SAS results were found to be 83.41 ± 22.99 points (Table 2). 96.4% of the participants have been reported that they had neck pain in the last 12 months, and 82.8% of them reported that they had neck pain after using a smartphone for a long time. NDI results were found to be 11.33 ± 6.9 points, NBQ results were found to be 27.01 ± 16.06 points (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of housewives

	X \pm SD	Median (Min-Max)
Age (year)	38.22 \pm 7.24	39 (25-50)
Weight (kg)	69.31 \pm 13.21	68 (43–118)
Height (cm)	162.35 \pm 6.29	162 (147–180)
BMI (kg/m²)	26.3 \pm 4.81	25.78 (17.4–43.34)
	n	%
Dominant hand		
Right	154	91.1
Left	15	8.9
Education		
Primary school	21	12.4
Secondary school	16	9.5
High school	56	33.1
Associate degree	23	13.6
Undergraduate	53	31.4
Marital Status		
Single	13	7.7
Married	147	87
Divorced	6	3.6
Widow	3	1.8
Physical exercises		
Always	11	6.5
Sometimes	78	46.2
No	80	47.3

X \pm SD: mean \pm standard deviation, Min-max: minimum -maximum, kg:kilogram cm: centimeter, kg/m²: kilogram/meter²

Table 2. SAS, NDI, NBQ results of housewives, smartphone usage time and presence of neck pain in housewives

	X ± SD	Median (Min-Max)
SAS	83.41±22.99	81 (35-148)
NDI	11.33±6.9	10 (1-34)
NBQ	27.01±16.06	24 (7-70)
	n	%
Smartphone usage time (years)		
2 - 5 years	31	18.3
6 - 10 years	71	42
11 - 15 years	48	28.4
16 - 20 years	14	8.3
More than 20 years	5	3
Daily smartphone usage time (hours)		
Less than 2 hours	41	24.3
2 - 5 hours	90	53.3
6 - 10 hours	35	20.7
More than 10 hours	3	1.8
Presence of neck pain in the last 12 months		
Yes	163	96.4
No	6	3.6
Presence of neck pain after prolonged smartphone use		
Yes	140	82.8
No	29	17.2

SAS: Smartphone Addiction Scale, NDI: Neck Disability Index, NBQ: Neck Bournemouth Questionnaire, X ± SD: mean ± standard deviation, Min-max: minimum –maximum

When the factors affecting the presence of neck pain in the last 1 week of the participants were examined, it was found that the duration of using a smartphone for 11-15 years compared to 2-5 years increased the risk of neck pain in the last 1 week. The presence of neck pain after long-term use of a smartphone and the increase in NDI and NBQ scores have increased the risk of neck pain. It was observed that the most effective risk factor on the presence of neck pain in the last 1 week was the increase in NDI and NBQ results (Table 3).

Table 3. Factors affecting presence of neck pain in the last one week in housewives

	B	S.E.	Wald	p	O.R.	95% CI for O.R.	
						Lower	Upper
Age	0.023	0.023	0.968	0.325	1.023	0.978	1.070
BMI	-0.004	0.034	0.013	0.908	0.996	0.931	1.066
Smartphone usage time							
6-10 years	-0.372	0.454	0.670	0.413	0.690	0.283	1.678
11-15 years	1.204	0.581	4.287	0.038*	3.333	1.066	10.419
16-20 years	-0.154	0.677	0.052	0.820	0.857	0.227	3.233
More than 20 years	-1.147	0.990	1.342	0.247	0.317	0.046	2.212
Daily smartphone usage time							
2-5 hours	-0.035	0.413	0.007	0.932	0.966	0.430	2.170
6-10 hours	-0.232	0.495	0.220	0.639	0.793	0.301	2.091
More than 10 hours	-1.576	1.272	1.534	0.215	0.207	0.017	2.503

Presence of neck pain after long-term smartphone use	1.056	0.417	6.406	0.011*	2.876	1.269	6.517
SAS	0.007	0.007	0.848	0.357	1.007	0.992	1.021
NDI	0.142	0.035	16.853	0.001*	1.153	1.077	1.234
NBQ	1.058	0.191	30.749	0.001*	2.879	1.981	4.184

p<0.05 statistically significant; wald: logistic regression analysis coefficient; S.E: Standard Error; O.R:Odds Ratio; CI: Confidence Interval, SAS: Smartphone Addiction Scale, NDI: Neck Disability Index,

When the factors affecting the presence of neck pain as a result of long-term use of a smartphone were examined, it was observed that the presence of neck pain, the increase in the results of SAS and NDI increased the risk of neck pain as a result of long-term use of a smartphone (Table 4).

Table 4. Factors affecting the presence of neck pain as a result of long-term phone use in housewives

	B	S.E.	Wald	p	O.R.	95% C.I.for O.R.	
						Lower	Upper
Age	0.011	0.028	0.146	0.702	1.011	0.957	1.068
BMI	0.022	0.043	0.263	0.608	1.023	0.939	1.114
Smartphone usage time							
6-10 years	0.269	0.561	0.231	0.631	1.309	0.436	3.928
11-15 years	0.519	0.630	0.678	0.410	1.680	0.489	5.777
16-20 years	-0.511	0.746	0.469	0.494	0.600	0.139	2.590
More than 20 years	-1.022	1.020	1.004	0.316	0.360	0.049	2.657
Daily smartphone usage time							
2-5 hours	-0.232	0.521	0.199	0.656	0.793	0.286	2.200
6-10 hours	-0.188	0.630	0.089	0.765	0.829	0.241	2.846
More than 10 hours	-1.070	1.302	0.676	0.411	0.343	0.027	4.399
Presence of neck pain in the last 1 week	1.056	0.417	6.406	0.011*	2.876	1.269	6.517
SAS	0.029	0.010	8.281	0.004*	1.030	1.009	1.051
NDI	0.076	0.037	4.344	0.037*	1.079	1.005	1.159
NBQ	0.341	0.182	3.499	0.061	1.407	0.984	2.012

P<0.05 statistically significant; wald: logistic regression analysis coefficient; S.E: Standard Error; O.R:Odds Ratio; C.I: Confidence Interval, SAS: Smartphone Addiction Scale, NDI: Neck Disability Index, NBQ: Neck Bournemouth Questionnaire

4. Discussion and Conclusion

In our study, in which we investigated the effect of smartphone use on neck pain in housewives, we found that 96.4% of housewives had neck pain in the last 12 months, and 82.8% had neck pain after long-term use of smartphones. When we examined the factors affecting the presence of neck pain last week, we are thinking neck pain after long-term use of a smartphone, increased NDI and NBQ results, and 11-15 years of use compared to less frequent smartphone use increased the risk of neck pain. When we examined the factors affecting the presence of neck pain as a result of long-term use of a smartphone, we found that the presence of neck pain in the last one week, the increase in the results of SAS and NDI results increased the risk of neck pain.

There are studies investigating the effect of smartphone addiction on neck pain and the relationship between them, but there are no studies on housewives [11,21,22]. Therefore, we aimed to examine

the effect of smartphone use on neck pain by including housewives in our study. Although the prevalence of neck pain, which has become an important health problem lately varies, an annual prevalence of 15-50% is reported [2]. One of the most important causes of neck pain is the increased use of hand-held devices such as smartphones [4]. According to 2019-2021 TURKSTAT data, the rate of using mobile phones among the female population aged 16 and 74 in our country has increased by 3.5 in two years [8]. Most the housewives, who spend most of their time at home, spend their free time using smartphones. In a study, it was reported that 3.3% of women use phones more than men [12].

In our study, it was found that 96.4% of housewives experienced neck pain in the last 12 months. Korpinen et al. reported that among the musculoskeletal system diseases, neck pain was most common in women and 65% of women experienced neck pain in the last 12 months. The reason for this high rate in our study was that our age range was 25-50 years. Korpinen et al. The age ranges of 18 and 30 were reported in his study [12]. Because studies have reported that the prevalence of neck pain increases with age [23]. Demirci et al. study of the validity and reliability of the SAS, the mean value of the SAS result for women was found to be 78.63 points [16]. Our study contains results consistent with the literature. In the study of Mustafaoğlu et al., 45.4% of the participants reported that they had neck pain in the last 1 week, and it was found that smartphone use for more than 9 years was significantly associated with the prevalence of neck pain [24]. Our results, neck pain was detected in the last week with a rate of 68.6%. Our results are compatible with the literature. We think that the risk of neck pain increases due to longer years of use of the phone.

Our study highlighted, we found that the daily smartphone usage time of housewives doesn't affect the risk of neck pain in the last week. Xie et al., reported that there was no relationship between the total daily smartphone use time of the participants and musculoskeletal problems such as neck pain [25]. It was concluded that daily phone use doesn't affect neck pain and when the literature was reviewed, our results were in parallel with the literature. We think that daily phone use is not effective in the evaluation of neck pain in the last week. It was found that neck pain in housewives after long-term use of smartphones increases the risk of neck pain in the last week. However, we could not find any study on this subject in the literature. In our results, long-term smartphones use causes neck pain. When we look clinically, according to these results, it is seen that the level of neck disability of housewives also affects the severity of the disability. We think that housewives are negatively affected by the severity of the disability, in which many factors play a role. The increase in the result of NBQ may also be a clinical risk factor.

The strengths of our study are that there is no such study in the literature for housewives; to evaluate the addition of long-term phone use, neck disability, and disability severity parameters together. Although there are studies on long-term phone use in the literature, it is the first study in the literature to investigate the effect of smartphone use on neck pain, especially on housewives [25]. We think that the presence of neck pain in the last week, the increase in addiction, and the level of neck disability also affect this case. Kwon et al. found that smartphone addiction was high in their study [15]. Addiction is also increasing in our results. Also, we think that an increase in the severity of disability may constitute a clinical risk factor. Our limitations, not being able to reach more cases due to pandemic conditions, are limited to a single province. We think that more comprehensive studies should be done on this subject.

The long usage period of smart phones, which have become indispensable in recent years, and the high addiction to smart phones cause neck disability and the severity of neck disability in housewives. We think that the effect of smartphone use on neck pain should be examined with objective evaluations with more comprehensive studies in terms of public health.

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]Bovim, G., Schrader, H., Sand, T. 1994. Neck pain in the general population. *Spine*, 19(12), 1307- 1309.
- [2]Cohen, SP. 2015. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(2), 284–299.
- [3]Ferrari, R., Russell, AS. 2003. Regional musculoskeletal conditions: Neck pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 17(1), 57–70.
- [4]Cevik, S., Kaplan, A., Katar, S. 2020. Correlation of cervical spinal degeneration with rise in smartphone usage time in young adults. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 23(12), 1748–1752.
- [5]Haug, S., Castro, RP., Kwon, M. Filler, A., Kowatsch, T., Schaub, M, P. 2015. Smartphone use and smartphone addiction among young people in Switzerland. *Journal of Behavioral Addictions*, 4(4), 299–307.
- [6]Ericsson. Ericsson Mobility Report June 2021. 2021. <https://www.ericsson.com/49f7c7/assets/local/mobility-report/documents/2021/june-2021-ericsson-mobility-report.pdf> (Date of Access: 10.07.2021)
- [7]GSMA- The Mobilite Gender Gap Report 2020. 2020. <https://www.gsma.com/mobilefordevelopment/wp-content/uploads/2020/05/GSMA-The-Mobile-Gender-Gap-Report-2020.pdf> (Date of Access: 12.07.2021)
- [8] Son üç ay içinde bireylerin yaş grubu, cinsiyet, eğitim ve işgücü durumlarına göre cep telefonu kullanım oranı, TÜİK, Hanehalkı Bilişim Teknolojileri (BT) Kullanım Araştırması, 2018-2021, <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Bilim,-Teknoloji-ve-Bilgi-Toplumu-102> (Date of Access: 14.11.2021)
- [9]Toh, SH., Coenen, P., Howie, EK., Straker L. M. 2017. The associations of mobile touch screen device use with musculoskeletal symptoms and exposures: A systematic review. *PloS One*, 12(8), e018122.
- [10] Kim, HJ., Kim, JS. 2015. The relationship between smartphone use and subjective musculoskeletal symptoms and university students. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(3), 575–579
- [11] Berolo, S., Wells, RP., Amick, BC. 2011. Musculoskeletal symptoms among mobile hand-held device users and their relationship to device use: A preliminary study in a Canadian university population. *Applied Ergonomics*, 42(2), 371–378.
- [12] Korpinen, L., Pääkkönen, R. 2011. Physical symptoms in young adults and their use of different computers and mobile phones. *International Journal of Occupational Safety And Ergonomics*, 17(4), 361–371.
- [13] Fazli, B., Ansari, H., Noorani, M. Jafari M. S., Sharifpoor Z., Ansari, S. 2016 The prevalence of musculoskeletal disorders and its predictors among Iranians' Housewives. *International Journal of Epidemiologic Research*, 3(1), 53-62.
- [14] Gunel A, Pekçetin S. 2019 Relationship Between Smartphone Addiction and the Pain in Cervical Region-Upper Extremity among University Students. *Sted*,28(2),114-119.
- [15] Kwon, M., Lee, J. Y., Won, W. Y. Park, J. W., Min, J. A. Hahn, C., et al., 2013 Development and validation of a smartphone addiction scale (SAS). *PLoS One*, 8(2), e56936.
- [16] Demirci, K., Orhan, H., Demirdas, A. Akpınar, A., Sert, H. 2014. Validity and reliability of the Turkish version of the Smartphone Addiction Scale in a younger population. *Bulletion of Clinical Psychopharmacology*, 24, 226-234.
- [17] Vernon, H., Mior, S. 1991 The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 14(7), 409–415.
- [18] Telci, EA., Karaduman, A., Yakut, Y., Bahar, A., Şimşek İ. E., Yağlı, N. 2009. The cultural adaptation, reliability, and validity of Neck Disability Index in patients with neck pain: a Turkish version study. *Spine*, 34(16), 1732–1735.
- [19] Bolton, JE., Humphreys, BK. 2002. The Bournemouth Questionnaire: a short-form comprehensive outcome measure. II. Psychometric properties in neck pain patients. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 25(3), 141–148

- [20] Aslan Telci, E., Baş Aslan, Ü., Yağcı, N. Cavlak, U., Gur Kabul, E., Kara, G., et al. 2019. The Turkish version of the Neck Bournemouth Questionnaire in patients with chronic neck pain a cultural adaptation reliability and validity study. *Archives of Medical Science: AMS*, 17(3), 708–713
- [21] Al-Hadidi, F., Bsisu, I., AlRyalat, SA. Al-Zu'bi, B., Bsisu, R., Hamdan, M. et al. 2019. Association between mobile phone use and neck pain in university students: A cross-sectional study using numeric rating scale for evaluation of neck pain. *PLoS ONE*, 14(5), e0217231.
- [22] Klusmann, A., Gebhard, H., Liebers, F. Rieger, M. A. 2008 Musculoskeletal symptoms of the upper extremities and the neck: a cross-sectional study on prevalence and symptom-predicting factors at visual display terminal (VDT) workstations. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 96.
- [23] Mustafaoglu, R., Yasaci, Z., Zirek, E., Griffiths M. D., Özdiñçler A. R. 2021. The relationship between smartphone addiction and musculoskeletal pain prevalence among young population: a cross-sectional study. *The Korean Journal of Pain*, 34(1), 72–81.
- [24] Xie Y, Szeto G, Dai J. 2017. Prevalence and risk factors associated with musculoskeletal complaints among users of mobile handheld devices: A systematic review. *Applied Ergonomics*, 59(Pt A), 132–142.
- [25] Hidalgo, B., Hall, T., Bossert, J. Dugeny, A., Cagnie, B., Pitance, L. 2017. The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: A systematic review. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 30(6), 1149–1169.

Covid 19 Pandemisi Döneminde, Sezaryen Operasyonu Planlanan Primipar Gebelerin Anestezi Yöntemi Seçimi Nasıl Oldu?

How Was The Anesthesia Method Selection Of Primiparous Pregnants Who Was Planned For Cesarean Section During The Covid 19 Pandemic Period?

Deniz TURAN ^{1*} 

¹ Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İstanbul, Türkiye



ÖZET

Amaç: Sezaryen operasyonu planlanan gebeler operasyon öncesi hangi anestezi yöntemini seçecekleri konusunda çoğu kez kararsız kalabilmektedirler. Hem gebeliğin, hem de Covid 19 pandemisinin etkilediği bireyler; stres ve anksiyete yaşayabilmektedirler. Bu çalışmanın amacı, pandemi sürecinde gebelerin hangi oranda etkilendiğini ve anestezi yöntemini seçerken nelerden etkilendiklerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Haziran 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında, ilk defa doğum yapacak olan, elektif şartlarda sezaryen operasyonu ile doğumunu gerçekleştirecek olan 113 kadın hasta rastgele çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara bilgi verildikten sonra, yazılı onamları alındı. Katılımcılara anket şeklinde ve açık uçlu olmak üzere sorular yöneltildi, hasta bilgileri kayıt altına alındı.

Bulgular: Çalışma grubunun yaş ortalaması 28,6 olarak bulundu. Üniversite mezunu olan gebeler %70,8 (n=80) olarak bulundu. Spinal anestezi tercih eden gebeler %75,2 (n=85) olarak bulundu. Covid 19 şüphesi ya da pozitifliği oranı %20,4 (n=23) olarak bulundu. Covid 19 pandemisi nedeniyle psikolojisinin olumsuz etkilendiğini belirten hasta %55,8 (n=63) olarak bulundu. Hastaların sosyal medya (youtube, instagram, whatsapp vs) kullanımı ile geçen günlük zamanı ortalama 5,6 saat olarak bulunmuştur. Spinal anestezi yöntemini seçenler; en çok bebeği görmek için %85,9 (n=73) ve anestezi doktorunun önerisi %36,5 (n=31) ile tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Genel anestezi tercih edenler; en çok ameliyathane ve ortamı görmemek için %57,1 (n=16) ve sosyal çevre %39,3 (n=11) etkisiyle tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda gebelik ve pandemi sürecinin; gebelerin psikolojik streslerini arttırmış olduğu ve çoğunluğu üniversite mezunu olan, operasyon planlanan primipar gebelerin; reyonel anestezi tercih etme eğiliminde oldukları sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Covid 19 pandemisi, anestezi yöntem, sezaryen

Alınış / Received: 28.03.2022 Kabul / Accepted: 26.05.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objective: Pregnant women who are scheduled for cesarean section are often undecided about which anesthesia method to choose before the operation. Individuals affected by both pregnancy and the Covid 19 pandemic; may experience stress and anxiety. The aim of this study is to investigate the rate at which pregnant women are affected during the pandemic and what they are affected by when choosing the anesthesia method.

Materials and Methods: Between June 2021 and January 2022, 113 female patients who will give birth for the first time and who will deliver by cesarean section under elective conditions were randomly included in the study. After the participants were informed, their written consent was obtained. Questionnaires and open-ended questions were asked to the participants, patient information was recorded.

Results: The mean age of the study group was 28.6. University graduates were found to be 70.8% (n=80). Pregnant women who preferred spinal anesthesia were seen as 75.2% (n=85). Covid 19 suspicion or positivity rate was found to be 20.4% (n=23). The patient, who stated that his psychology was adversely affected due to the Covid 19 pandemic, was found to be 55.8% (n=63). The average daily time spent using social media (youtube, instagram, whatsapp, etc.) of the patients was 5.6 hours. Those who choose the spinal anesthesia method; stated that they mostly preferred to see the baby with 85.9% (n=73) and 36.5% (n=31) the recommendation of the anesthesiologist. Those who prefer general anesthesia; They stated that they preferred the operating room and the environment with 57.1% (n=16) and 39.3% (n=11) social environment to avoid seeing the operating room and the environment.

Conclusion: As a result of this study, pregnancy and pandemic process; primiparous pregnant women who have increased psychological stress of pregnant women and who are mostly university graduates and whose operation is planned; It was concluded that they tend to prefer regional anesthesia.

Keywords: Covid 19 pandemic, anesthesia method, cesarean section



1. Giriş

Preoperatif dönemde hastaların tam ve eksiksiz bir şekilde değerlendirilmesi ve bilgilendirilmesi önemli bir husustur. Günümüzde internet teknolojisi ve sosyal medya kullanımının artması nedeniyle; hastalar yanlış ve eksik bilgiler edinebilmektedirler. Anestezi yöntemi belirlenmesi aşaması; hem hekimin hem de hastanın, önemli rol oynadığı kritik bir dönemdir.

Gebelik süreci, kadınlar üzerinde fizyolojik değişiklikler oluşturan önemli bir dönemdir. Bununla birlikte, enfeksiyonlara duyarlılık, psikolojik yıpranma ve stres etkisi oluşturabilmektedir. Gebeler üzerinde mevcut olan stres ve anksiyete, hem preoperatif süreçte hem de postoperatif süreçte gebeler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Yaşamış olduğumuz Covid 19 pandemisi sürecinde, Covid 19 salgınının gebeler üzerinde nasıl bir etki bıraktığı belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda Covid 19 pandemisinin; gebeler üzerinde daha fazla anksiyete ve psikiyatrik rahatsızlıklara sebep olduğu belirtilmiştir [1, 2].

Gebelerin içinde bulunduğu kaygı ve endişe hali; anestezi seçimi sürecinde de birtakım zorluklara sebep olabilmektedir. Anestezi tercihi aşamasında hastalar kararsız olabilmekte ya da anestezi yöntemi ile ilgili yanlış tercihler söz konusu olabilmektedir [3].

Bu çalışmada, primipar gebelerin anestezi yöntemi seçiminin hangi yönde olduğu, Covid 19 pandemisinin gebeler üzerinde olumsuz psikolojik etkisinin hangi düzeyde olduğu araştırıldı. Anestezi yönteminin seçimi hangi faktörlerden etkilenerek gerçekleştirildiği, hastaların anestezi yöntemi seçimine etki eden faktörlerin neler olduğu ortaya konmaya amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Bireyler

Çalışma, ASA 1 ile elektif sezaryen operasyonu planlanmış olan primipar gebelerden oluşmuştur, çalışma grubu 21-47 yaş arası, 113 gönüllü kadından oluşmaktadır. Multipar gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Katılımcıların hepsi Türkçe bilmekteydi, mental sağlıkları normal idi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Katılımcıların hepsinden onam formu alınmıştır.

Etik kurulu onayı, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu komitesinden alınmıştır (E-10840098-772.02-1176).

Yöntem

Katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, katılımcıların yaş, doğum sayısı ve eğitim durumları kayıt altına alındı. Anket şeklinde, öncelikle genel veya spinal anestezi yöntemlerinden hangisini tercih ettikleri soruldu. Daha sonra seçtikleri anestezi yöntemini neden tercih ettikleri sorusu açık uçlu olarak yöneltildi. Katılımcılara Covid 19 (+) ya da şüphesi geçirip geçirmediği soruldu, pandemi nedeni ile psikolojilerinin olumsuz etkilenip etkilenmediği soruldu. Günlük sosyal medya ile geçirilen zaman sorusu yöneltildi. Pandemi nedeniyle anestezi tercihlerinde bir değişiklik olup olmadığı soruldu. Primipar hastaların hepsi çalışmaya kendi istekleri ile dahil olmuşlardır, çalışma süresince primipar gebelerden çalışma dışı bırakılan hasta olmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t-test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde; ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS versiyon 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp) paket program kullanılmıştır.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalaması 28,6 olarak tespit edildi. Katılımcıların yaşı 21-47 aralığında değişmekteydi. Tüm katılımcıların %70,8'i (n=80) üniversite mezunu olduğu, günlük sosyal medya ile geçirilen zaman 5,6 saat olarak, Covid 19 (+) ya da şüphesi geçiren olgu oranı %20,4 (n=23) olarak, Covid 19 pandemisi döneminde psikolojisi olumsuz etkilenen hasta oranı %55,8 (n=63) olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1

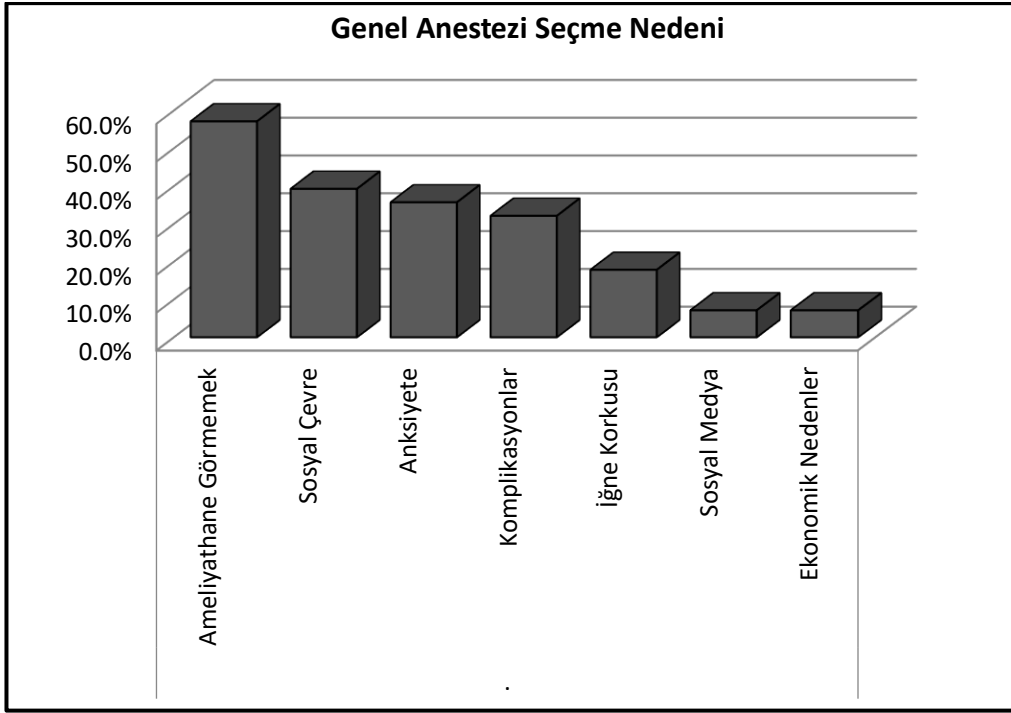
	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	21.0 - 47.0	28.0	28.6 ± 437.5%
Eğitim Durumu	İlkokul	2	1.8%
	Ortaokul	3	2.7%
	Lise	28	24.8%
	Üniversite	80	70.8%
Sosyal Medya Kullanım Süresi (Saat)	1.0 - 15.0	5.0	5.6 ± 381.2%
Covid (+) / Şüphesi	(-)	90	79.6%
	(+)	23	20.4%
Olumsuz Psikoloji	(-)	50	44.2%
	(+)	63	55.8%

Katılımcıların büyük çoğunluğu %75,2'si (n=85) spinal anestezi tercihinde bulunmuştur, %24,8 (n=28) genel anestezi tercihi yapmıştır, %93,8'i (n=106) Covid 19 pandemisinin anestezi yöntemi seçimine etkisinin olmadığını belirtmiştir, katılımcıların genel anestezi tercihindeki en büyük etken ameliyathane ortamını görmemek %57,1 (n=16) olarak belirtilmiştir, sırasıyla sosyal çevre %39,3 (n=11), anksiyete %35,7 (n=10), komplikasyonlar (baş ağrısı, bel ağrısı, sakat kalma korkusu vs) %32,1 (n=9), iğne korkusu %17,9 (n=5), sosyal medya %7,1 (n=2), ekonomik nedenler %7,1 (n=2) takip etmiştir (Tablo 2) (Şekil 1).

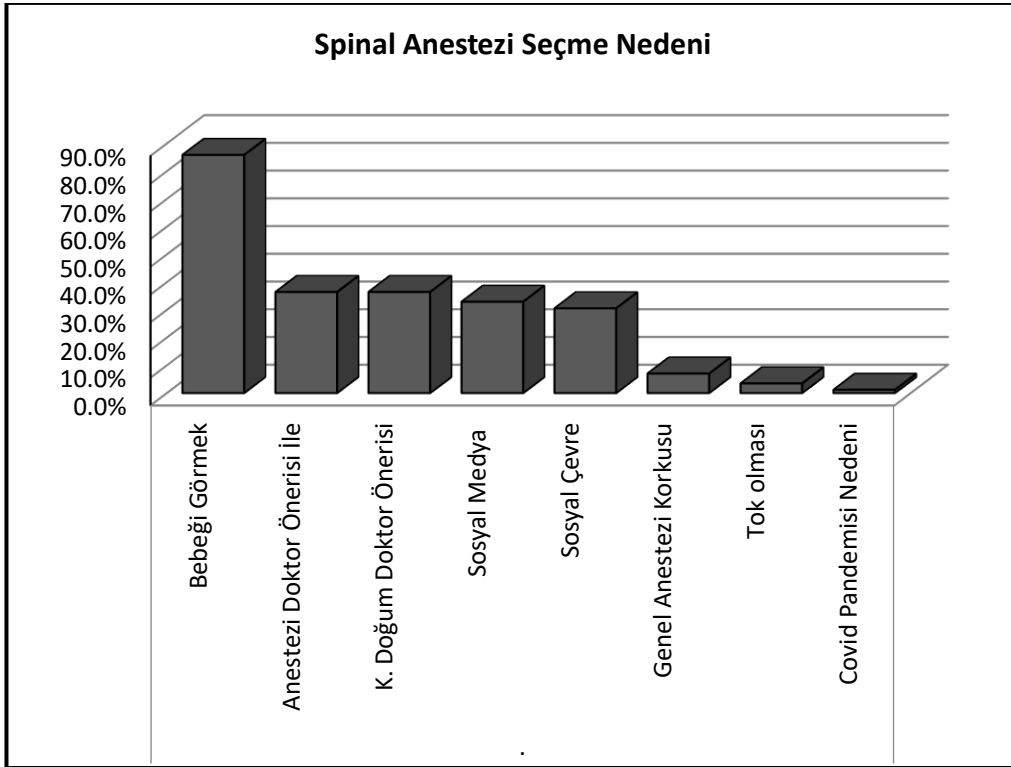
Spinal anestezi tercih eden gebeler; en çok bebeği görmek istedikleri için %85,9 (n=73), bu yöntemi tercih ettiklerini belirtmişlerdir, sırasıyla anestezi doktoru önerisi ile %36,5 (n=31), kadın doğum doktoru önerisi ile %36,5 (n=31), sosyal medya %32,9 (n=28), sosyal çevre %30,6 (n=26), genel anestezi korkusu %7,1 (n=6), tok olması (açlığı uygun olmadığı) %3,5 (n=3), Covid 19 pandemisi nedeni ile %1,2 (n=1) olarak takip etmiştir (Tablo 2) (Şekil 2)

Tablo 2:

		n	%
Covid Anestezi Seçiminde Etkili mi?	(-)	106	93.8%
	(+)	7	6.2%
Anestezi Tercihi	Genel Anestezi	28	24.8%
	Spinal Anestezi	85	75.2%
Genel Anestezi Seçme Nedeni	Ameliyathane Görmemek	16	57.1%
	Sosyal Çevre	11	39.3%
	Anksiyete	10	35.7%
	Komplikasyonlar	9	32.1%
	İğne Korkusu	5	17.9%
	Sosyal Medya	2	7.1%
	Ekonomik Nedenler	2	7.1%
Spinal Anestezi Seçme Nedeni	Bebeği Görmek	73	85.9%
	Anestezi Doktor Önerisi ile	31	36.5%
	Kadın Doğum Doktor Önerisi	31	36.5%
	Sosyal Medya	28	32.9%
	Sosyal Çevre	26	30.6%
	Genel Anestezi Korkusu	6	7.1%
	Tok Olması	3	3.5%
	Covid 19 Pandemisi Nedeni	1	1.2%



Şekil 1:



Şekil 2:

Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında hastaların yaşları anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında sosyal medya kullanım süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında eğitim durum dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Ancak spinal anestezi tercih edenler içerisinde %75,3 ($n=64$) olarak büyük çoğunluğu üniversite mezunları oluşturmuştur. Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında Covid (+) / şüpheli oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında olumsuz psikoloji oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında Covid 19 pandemisinin, anestezi seçimine etkili olma oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grupları arasında parametrelerin karşılaştırılması

	Genel Anestezi		Spinal Anestezi		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	29.5 ± 5.2	29.0	28.4 ± 4.0	28.0	0.316 ^t
Sosyal Medya K.Süresi (saat)	5.4 ± 3.6	5.0	5.7 ± 3.9	5.0	0.719 ^t
Eğitim durumu	İlkokul	1 3.6%	1 1.2%		0.113 ^{x²}
	Ortaokul	3 10.7%	0 0.0%		
	Lise	8 28.6%	20 23.5%		
	Üniversite	16 57.1%	64 75.3%		
Covid (+)/ Şüpheli	(-)	24 85.7%	66 77.6%		0.358 ^{x²}
	(+)	4 14.3%	19 22.4%		
Olumsuz Psikoloji	(-)	16 57.1%	34 40.0%		0.113 ^{x²}
	(+)	12 42.9%	51 60.0%		
Covid, anestezi seçimine etkili mi?	(-)	27 96.4%	79 92.9%		0.679 ^{x²}
	(+)	1 3.6%	6 7.1%		

^t Bağımsız örneklem t test / ^{x²} Ki-kare test (Fisher's Exact test)

4. Tartışma ve Sonuç

Günümüzde tüm doğumlar içerisinde, ülkemizde sezaryen operasyonları OECD ülkelerinin çok üstünde yer almaktadır, ortalama %50 dolaylarında seyretmektedir [4]. Bu nedenle sezaryen operasyonlarında kullanılan anestezi yöntemleri popüler bir konu haline gelmiştir. Hastaların anestezi yöntemi seçimi değişiklik göstermektedir; eğitim, yerleşim yeri, hastanın beklentileri, stres, yetersiz ya da yanlış bilgilendirme gibi birçok değişkene bağlı olabilmektedir. Gelişmiş ya da gelişmekte olan dünya ülkelerinde birçok avantajı olması nedeniyle sezaryen operasyonları, rejyonel anestezi ile gerçekleştirilmektedir, uygun hastalara genellikle rejyonel anestezi önerilmektedir [5,6]. Göreceli olarak basit, hızlı, yoğun nöral blokaj sağlayan spinal anestezinin, başarısızlık oranı ve yan etkilerinin düşük olması gibi avantajları vardır, direkt fetal ve neonatal depresyonun bulunmaması, spinal anestezinin genel anesteziye göre birincil avantajıdır [8]. Sezaryenlerde anestezi yöntemi tercihi ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle %60'ın üzerinde rejyonel anestezinin uygulandığı gözlenmektedir [10]. Hatta Lai ve ark. 'nın Taiwan'da son dekada sezaryen olgularında anestezi tekniğini inceledikleri 25.606 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada bu oran %95 olarak saptanmıştır [11]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda rejyonel anesteziye yönelim görülmektedir, Tekin ve ark. 'nın yaptığı çalışmada sezaryenler içerisinde spinal anestezi tercih edenler %44,5 olarak bulunmuştur [12]. Biz de çalışmamızda spinal anestezi yöntemini seçen hasta oranını %75,2 ($n=85$) olarak bulduk.

Covid 19 pandemisi döneminde de bulaşı azaltması nedeniyle; cerrahi operasyonlar rejyonel anestezi ile gerçekleştirilme eğiliminde olmuştur [7]. Anestezi yöntemlerinin tam olarak birbirine üstünlüğü konusunda bir konsensus yoktur. Yöntem seçiminin belirlenmesinde; hastanın tercihi önemli

olabilmekte, ancak bazı özel durumlarda (acil, tok, ilaç kullanımı vs) anestezi yöntemi belirleme, anestezi uzmanının kontrolünde olabilmektedir. Çalışmamızda Covid 19 pandemisi nedeniyle anestezi tercihinin belirleyenler %6,2 (n=7) olarak saptanmıştır.

Xu ve ark. 'ı sezaryen doğumlardaki genel ve bölgesel anestezi tercihlerini karşılaştırmışlar, çalışmada katılımcıların bizim çalışmamızda olduğu gibi üniversite mezunu olan ve olmayanlar olarak kategorize etmişlerdir [13]. Şahintürk ve ark. ise sezaryenle doğum yapan hastaların anestezi tercihinin etkileyen faktörleri araştırmışlar ve üniversite mezunu olan hastaların üniversite mezunu olmayanlara göre bölgesel anestezi yöntemlerini daha çok tercih ettiklerini rapor etmişler [14]. Yapmış olduğumuz çalışmada genel ve spinal anestezi tercih eden katılımcılar arasında; üniversite mezunu olma açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p<0.05), ancak spinal anestezi tercih edenlerin içerisinde üniversite mezunu oranı ve sayısının %75,3 (n=64) hayli yüksek olduğu saptanmıştır.

Covid 19 pandemisi döneminde, Nisan 2020'de Kanada'da gebe kadınlar ile yapılan bir çalışmada, gebe bireylerin sırasıyla %37 ve %57'sinin klinik olarak yüksek depresyon ve anksiyete semptomlarını desteklediği bildirilmiştir [15]. Çalışmamızda psikolojik olarak olumsuz etkilenen gebe oranı %55,8 (n=63) olarak bulundu.

Pandemi döneminde kısıtlamalar ve evde geçirilen zamanın artması nedeniyle, daha çok sosyal medya ve internet kullanımı olmuştur [16]. Çalışmaya katılan gebelerde Covid 19 (+) veya şüphesi olanlar %20,4 (n=23) olarak bulundu. Çalışmamızda tüm gebelerin ortalama internet (sosyal medya, instagram, youtube vs) kullanım süresi ortalama 5,6 saat (1 saat-15 saat) olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, Covid 19 pandemisinin gebe hastalar üzerinde olumsuz psikolojik etki yarattığı sonucuna varılmıştır, anestezi yöntemi tercihinin; korku ve anksiyetenin yüksek oranda etki ettiği bulunmuştur. Spinal anestezi tercihinin; hekim önerisi ve açıklamasının etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Primipar gebelerin rejyonel anesteziyi daha çok tercih ettiği sonucuna varılmıştır.

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] Corbett, GA, Milne, SJ, Hehir MP, Lindow SW, O' connell, MP(2020). Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology,249,96.
- [2] Berthelot N, Lemieux R, Garon-Bissonnette J, Drouin-Maziade C, Martel E, Maziade M.Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant woman during the coronavirus disease 2019 pandemic. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99:848-855.
- [3] Maheshwari D, Ismail S, Preoperative anxiety in patients selecting either general or regional anesthesia for elective cesarean section. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2015;31:196-200.
- [4] OECD. Caesarean sections (indicator). 2021. doi:10.1787/adc3c39f-en (Erişim Tarihi: 02.02.2021)
- [5] Jenkins J, Khan M. Anaesthesia for Caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002. Anaesthesia 2003;58 (11):1114- 1118.
- [6] Gogarten W. Spinal anaesthesia for obstetrics. Best practice & research Clinical anaesthesiology 2003;17 (3):377-392.
- [7] Zhong Q, Liu YY, Luo Q, et al. Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study. Br J Anaesth. 2020;124:670-5.

- [8] Tsen LC. Anaesthesia for Cesarean Section. In: Chestnut DH. *Obstetric Anaesthesia Principles and Practice*. 4th Edition. New York: Mosby Inc; 2009; 521-73.
- [9] Souza JP, Betran AP, Dumont A, De Mucio B, GibbsPickens CM, Deneux-tharoux C, et al. A globalreferenceforcaesareansectionrates (C-Model): a multicountrycross-sectionalstudy. *BJOG*, 2016;123(3):427-36.
- [10] Shibli KU, Russell IF. A survey of anaesthetic techniques used for caesarean section in the UK in 1997. *Int J Obstet Anesth* 2000;9:160-7. 23- Kayhan Z. *Klinik Anestezi*, 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004. 552-89.
- [11] Lai HY, Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Anesthetic practice for Caesarean section and factors influencing anesthesiologists' choice of anesthesia: a population-based study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:843-50.
- [12] Tekin İ, Laçın S, Arıcan İ, Ok G. Sezaryen operasyonu geçirmiş olguların anestezi yönteminin seçimi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi* 2005;3:1-6.
- [13] Xu L, Zhang H, Li X. Regional versus general anesthesia for different categories of caesarean deliveries amongst Chinese women: A retrospective cohort analysis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2019;18:2439-45.
- [14] Şahintürk H, Turhan S, Can SO, Yılmaz AA, Uysalel A. Factors affecting anaesthesia preferences of the gravid women who are to deliver by caesarean section. *Sanamed* 2019;14:13–20.
- [15] C. Lebel, et al. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders* 277 (2020) 5–13.
- [16] Liu, C, Tian, Q, Zhu X. (2021). Social media emergency information assessment of major emergencies: a case study of additional emotional characteristics. *Library Hi Tech*, ahead-of-print(ahead-of-print). <https://doi.org/10.1108/LHT-08-2021-0288>.

Evaluation of The Effect Of Apical Diameter On The Shaping Abilities of Four Different Rotary Instrument Systems In Curved Root Canals

Eğimli Kök Kanallarında Dört Farklı Döner Alet Sisteminin Şekillendirme Yeteneklerine Farklı Apikal Boyutların Etkisinin Değerlendirilmesi

Mukadder İnci BAŞER KOLCU^{1*} , Erhan ÖZCAN² 

¹ Suleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Medical Education and Informatics, Isparta, Turkey

² Private Practice, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Mechanical preparation is an important step of root canal therapy. Apical enlargement is recommended for effective disinfection. The aim of this study is to compare the shaping ability of PTG, PTN, RS and BR rotary file systems in curved canals up to the apical file size to 40

Material and Method: Before root canal instrumentation, pre-instrumented CBCT images of 60 MB canals of mandibular molar teeth were taken and canals curvature angles were calculated. The samples were randomly divided into four groups (n=15), and instrumented up to the apical size 40. Changes in canal curvatures were measured after each file used in post-instrumented images. Statistical analysis was performed with the significance level set at p=0.05.

Results: As the apical tip size increased root canals were straightened significantly. In the apical size 25; RS and BR(25/04) were found to straighten the canal curvatures less than PTG whereas, PTG caused less straightening than PTN and BR(25/06). In the apical size 30; RS caused less straightening whereas PTN was the most. In the apical size 40; PTG and RS caused less straightening than PTN and BR(40/02), BR(40/04) caused the most straightening.

Conclusions: While all of the treatments in this study straightened the root canals as the apical size increased, and PTG and RS showed promising outcomes, the results differed depending on the taper and tip size.

Anahtar Kelimeler: Canal straightening, Shaping abilities, ProTaper Gold

Alınış / Received: 14.04.2022 Kabul / Accepted: 21.08.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ÖZET

Giriş: Mekanik şekillendirme kök kanal tedavisinin önemli bir basamağıdır. Etkili dezenfeksiyon amacıyla apikal genişletme önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı, PTG, PTN, RS ve BR döner alet sistemlerinin 40 apikal uç boyutuna kadar olan eğelerinin eğimli kök kanallarındaki şekillendirme yeteneklerini incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmada, mandibular molar dişe ait 60 adet MB kanalın mekanik şekillendirme işlemi öncesinde KIBT görüntüsü alındı ve kanal eğim açıları hesaplandı. Sonra örnekler açılına göre, randomize olarak 4 gruba ayrıldı (n=15) ve 40 apikal uç boyutuna kadar şekillendirildi. Şekillendirme sırasında her egeden sonra KIBT görüntüsü alındı ve kanalların başlangıç açılarına göre açılal değişimleri hesaplandı. İstatistiksel anlam düzeyi p=0.05 olarak belirlendi.

Bulgular: Apical uç boyutu arttıkça kök kanal eğimlerinde düzleşme gözlemlendi. 25 apikal uç boyutundaki aletler karşılaştırıldığında; RS ve BR(25/04) kök kanallarında PTG'ye göre daha az oranda kök kanallarını düzleştirirken, PTN ve BR(25/06)'nın diğer sistemlerden daha fazla oranda düzleşmeye neden olduğu belirlendi. 30 apikal uç boyutundaki aletler karşılaştırıldığında; RS'nin en az, PTN'nin ise en çok düzleşmeye neden olduğu tespit edildi. 40 apikal uç boyutundaki aletler karşılaştırıldığında; PTG ve RS, PTN ve BR'den(40/02)daha az düzleşmeye neden olurken, BR(40/04)'nin en fazla düzleşmeye neden olan ege olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada incelenen tüm sistemler, apikal boyut arttığında daha fazla düzleşmeye neden olmaktadır. PTG ve RS diğer sistemlere göre daha umut verici sonuçlar ortaya koyarken, sonuçların taper ve uç boyutuna göre değişiklik gösterdiği ifade edilebilir.

Keywords: Kök kanallarında düzleşme, Mekanik şekillendirme yeteneği, ProTaper Gold



1. Introduction

Mechanical preparation is an important step of non-surgical root canal therapy. Root canals are being recommended to shape in conical form (widening from apical to coronal) with enough apical enlargement for effective elimination of infection and obtaining disinfection [1]. In the literature "enough apical enlargement" is still a dilemma. Ensuring adequate balance between preserving root canal anatomy and apical disinfection is still a challenge in endodontics, especially in teeth with curved canals [2]. Enlarging the curved root canals creates risk factors for iatrogenic errors (canal straightening, transportation, zipping etc.) [3,4]. Various instruments, especially nickel-titanium (NiTi) ones, were described to overcome these clinical difficulties. These instruments present more flexibility and adequate cutting capacity. NiTi instruments respect root canal anatomy and reduce the risk for canal straightening or transportation [5]. From past today because of the phase of the alloy may found to have impact on the physical behaviors of the instrument, different heat-treated NiTi wires were described to produce novel rotary file systems with more flexibility and resiliency [6].

ProTaper Gold (PTG; Dentsply Tulsa Dental Specialties) is made with a novel gold-heat treated NiTi wire [7]. The manufacturing process starts with the traditional NiTi alloy, after the machined for grinding process the metal heat treated. Heat-treated turns the metal to gold color with more flexibility and resiliency for cyclic fatigue [6]. The files of the system have a convex triangular cross-section same as ProTaper Universal (PTU) with variable progressive taper and use with rotary action.

ProTaper Next (PTN; Dentsply Sirona, Ballaigues, Switzerland) is made with M-wire to improve flexibility and cyclic fatigue resistance. These instruments include a variable progressive and regressive taper design, unique offset mass of rotation, and rectangular cross section. According to the manufacturer these design reduce contact points with canal walls that cause less stress on the instrument during use [5,8].

Revo-S (RS; Micro-Mega, Besancon Cedex, France), is made with R-phased wire and has an asymmetric cross-section blade design to reduce the stress on the instrument and prevents canal penetration and directs the debris through the coronal [9]. This design cause more flexibility and adequate shaping ability.

BioRace (BR; FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, Switzerland) is a rotary file system, whose instrument was electro-chemical surface treatment for reducing the corrosion and preventing the file to be broken. BioRace instruments has the same physical characteristics such as alternating cutting edges, non-cutting tips and triangular cross section as well-known NiTi rotary Race instruments. The only differences between these two system, BR has different instrument tapers, sizes, sequence and handle codes that allows biologically desirable apical sizes [10].

The use of cone beam computed tomographic (CBCT) imaging is widely accepted for studying the internal anatomy of the teeth. It is an accurate, non-destructive method commonly used to investigate changes in the root canal anatomy after instrumentation [11,12]. The CBCT is more available and cost-effective in contrast with micro-CT and also more trustable according to 2-dimension imaging procedures [13].

Many studies show the geometrical changes occurring in the root canals after mechanical instrumentation with various rotary file systems (different alloys, having different blade designs and working with different kinematics, etc). However, there are limited studies on the shaping abilities of various apical sizes' in curved canals.

The aim of this study is to compare the shaping ability on changing in canal curvatures of PTG, PTN, RS and BR rotary file systems in curved canals with the apical file size 25 to 40.

2. Material and Method

This study has been approved by Selçuk University, School of Dentistry, Non Clinical Research Ethical Committee (2014/3).

The experimental pre/posttest study design was preferred. A total of 60 mesio-buccal (MB) root canals of extracted (not related to this study) mandibular molars with fully formed apices were used. The patients signed an informed consent form that consisting to donate their extracted teeth for usage of researches after they were diagnosed for extraction. In the selection of the teeth, besides their morphological appearance, the radiographic images taken from the mesiodistal and buccolingual directions are examined; teeth with MB-mesiolingual (ML) canals started, continued and ended separately were included; teeth with no comparable root length, root canal calcification or internal/external root resorption are excluded from study. Teeth were cleaned, disinfected and stored in 0.9% saline solution.

Standardized access cavities were made to the teeth using a standard diamond cylindrical bur with a 10 mm apical size using water-cooling. Canals were controlled using #10 K-files (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Sweden).

Before root canal instrumentation, the teeth were fixed in a silicone impression (Zetaflow, Zhermack, Badia Polesine, Italy) in a plastic-platform with the reference point for specimens for providing constant procedure of CBCT location (Figure 1,2). Pre-instrumented, CBCT (NewTom/NT5G; Nevtom 5G®, QR, Verona, Italy) images were taken whereby the constant exposure parameters of 110kv tube potential and 0.02 mAs tube current and 12x15 cm field of view were preferred. Axial slice thickness was 0.15mm with a 0.15 mm pixel size. CBCT images were analyzed and reconstructed with Mimics 15.01 software (Materialise HQ, Leven, Belgium) (Figure 3).

MB canals curvature angles were calculated according to Estrela et al (2008)(Figure 4) [14]. The MB canals with the curvature of 20° to 45° (mean 29,63°) were selected for the study.

For the selection of samples, the samples were randomly divided into four groups and placed into plastic molds. Randomization were occurred when the samples were placement as you see in the Figure 1. In all sample groups there were 20 teeth (as a precaution for any complication). After the access cavities were performed and the initial CBCT images were taken, the first measurements of angles were

determined. And all 20 teeth were evaluated. After this process, 15 of appropriate samples (similar angular measurement values) were selected for the study and also, the canal curvatures were analyzed according to groups to check whether it makes a statistical difference. After it was shown that there was not a significant differences among groups according to initial canal curvatures, the shaping procedures were continued. So it can be claimed that the groups were distributed according to their angles (n=15). Working length was determined by inserting #10K file to the root canal terminus and subtracting 1 mm from this measurement. With a #15 K file (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Sweden), a glide path was made. Root canal instrumentation was completed according to the manufacturer recommendation's in four group (PTG,PN,RS,BR) up to the apical size 40 with flushing using 2 ml 2.5% sodium hypochlorite solution after each instrument change. The apical size and apical taper of the files of each system is shown in Table1. Each instrument of all systems was used in only 3 canals. Instrumentation was completed by an expert with a low-torque motor (X smart plus; Dentsply Maillefer Chemin du Verger, Ballaigues, Switzerland). In each group according to the rotary systems, the instruments have been used in the appropriate order with the manufacturers' recommendation for especially curved root canals. Accordingly, Sx,S1,S2,F1,F2,F3,F4 in Group 1; X1,X2,X3,X4 in Group 2; Sc1,Sc2,SU,As30,As35,As40 in Group 3 and BR0,BR1,BR2,BR3,BR4c,BR5c,BR5 were used in Group 4 respectively. And after apical size of 25, CBCT images were taken after each file used, up to apical size 40. By this way, post instrumented images has been achieved at the apical size of 25, 30, 35 (if files were existed) and 40 as each of this apical sizes would be a final tip. While the taper was variable according to groups, the root canals were shaped up to apical size 40 in all four rotary systems.

The changing in root canal curvatures were determined by CBCT imaging was used in all groups using the same position and parameters for comparing pre and post images. Curvature angles was determined according to Estrela et al (2008) as mentioned before [14]. Changing in root canal curvatures were calculated as the formula; Initial measurement(pre-instrumented) – Post instrumented measurement(after the files from 25 to 40 was used). The positive values presenting the straightening the root canals.

Statistical analysis was performed using the IBM Statistics SPSS 20.01 program. The Kolmogorov-Smirnov test was used for normality distributions of the values. The data was analyzed according to intra and inter group for changes in canal curvatures. One-way Anova and post hoc Duncan tests were used for evaluating changes based on the rotary systems and the file sizes. Because of there is only two rotary systems in group 3 and 4 (BR and RS) in the apical size 35, an independent t test were used. The significance level was set at $p=0.05$.

Table 1: The tapers and apical sizes of the finishing files used in root canal

Systems	Finishing File name	Apical size	Apical Taper
Group 1, ProTaper Next[15]	X2	25	6
	X3	30	7
	X4	40	6
Group 2, ProTaper Gold[16]	F2	25	8
	F3	30	9
	F4	40	6
Group 3, Revo-S[17]	SU	25	6
	As30	30	6
	As35	35	6
	As40	40	6
Group 4, BioRace[18]	BR2	25	4
	BR3	25	6
	BR4c	35	2
	BR5c	40	2
	BR5	40	4



Figure 1: Fixing the teeth in the plastic mold with silicone impression material.



Figure 2: Fixing the prepared plastic molds to the rubber imaging cube with two hangers.

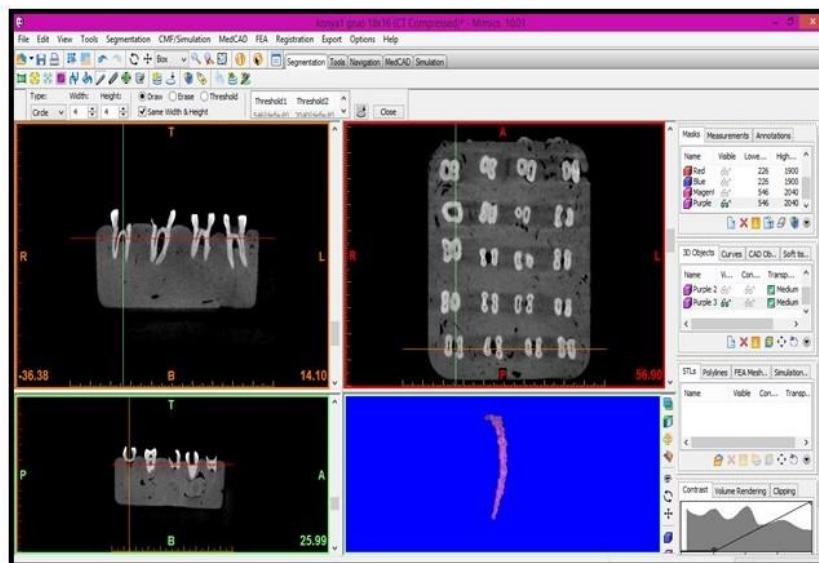


Figure 3: 3D modeling of mesiobuccal root from CBCT images before shaping.



Figure 4: Calculation of the root canal curvatures.

3. Results

In this study no fracture occurred and none of the working length was lost.

The initial root canal curvatures according to the groups is shown in Table 2 and no significant difference was found based on the groups.

Table 2: Initial root canal curvatures according to groups

Root Canal Curvatures (°)	
Systems	Mean ° ±SD ° (Min- Max)°
Group 1 PTN	30,3±6,5(21-45)
Group 2 PTG	29,8±5,7(21-42)
Group 3 RS	30,6±6,1(20-43)
Group 4 BR	29,6±5,8(22-44)
P value	0.104
*One-Way ANOVA p value	

In intra-group evaluations; the file's of each system were compared with each others. Canal straightening were occurred in all systems with the apical size increased. So, It has been determined that each file causes canal straightening at a higher rate than the previous file. There have been two files for the apical size 25 (BR2 and BR3) and 40 (BR5c and BR5) in the group 4, it was shown that more tapered files caused more straightening in this systems (Table 3).

Table 3. Intra-group comparisons of the canal straightening according to the rotary file systems

Straightening (°) of root canal curvatures according to different systems

ProTaper Next		ProTaper Gold		Revo-S		BioRace	
Systems	Mean±SD (Min- Max)	Systems	Mean±SD (Min- Max)	Systems	Mean±SD (Min- Max)	Systems	Mean±SD (Min- Max)
PTN X2	2.83±1.15 ^A (1.10-4.60)	PTG F2	2.18±0.52 ^A (1.09-3.08)	RS SU	1.29±0.27 ^A (1.02-1.95)	BR2	1.51±0.35 ^A (1.09-2.13)
PTN X3	3.96±1.19 ^B (2.24-5.94)	PTG F3	3.29±0.50 ^B (2.43-4.20)	RSAs30	2.21±0.54 ^B (1.44-3.15)	BR3	2.73±0.43 ^B (2.09-3.62)
PTN X4	5.09±1.00 ^C (3.68-6.55)	PTG F4	4.26±0.57 ^C (3.17-5.07)	RSAs35	3.34±0.67 ^C (1.00-4.87)	BR4	3.83±0.70 ^C (1.17-4.72)
				RSAs40	4.45±0.82 ^D (3.37-5.82)	BR5c	5.20±0.48 ^D (4.18-5.85)
						BR5	6.13±0.49 ^E (5.40-6.93)

In inter-group evaluations; results according to the various systems in the same apical sizes were compared with each others. In comparing the files in the apical size 25; RS and BR with BR3 were found to straightened the canal curvatures less than PTG whereas, PTG caused less straightening than PTN and BR with BR2 (p=.00) (Table 3). There has been only three systems with the files in the apical size 30. RS caused less straightening whereas PTN was found to be most (p=.00) (Table 4). Only RS and BR has the files in the apical size 35 and there was no statistical difference in root canal curvatures change (p=.887). In comparing the files in the apical size 40. RS and PTG caused less straightening than PTN and BR with BR5c (40/02), however, BR with BR5 caused the most straightening (p=.00) (Table 4).

Table 4. Statistical Analysis of Straightening of Canal curvatures (o) at the different apical sizes (#25, #30, #35, #40) via the different systems

Straightening (o) at Different Apical Sizes							
#25		#30		#35		#40	
Systems	Mean±SD (Min- Max)	Systems	Mean±SD (Min- Max)	System	Mean±SD (Min- Max)	Systems	Mean±SD (Min- Max)
PTN X2	2.83±1.15 ^B (1.10-4.60)	PTN X3	3.96±1.19 ^A (2.24-5.94)	RS As35	3.34±0.67 (1.00-4.87)	PTN X4	5.09±1.00 ^B (3.68-6.55)
PTG F2	2.18±0.52 ^A (1.09-3.08)	PTG F3	3.29±0.50 ^B (2.43-4.20)	BR 4	3.83±0.70 (1.17-4.72)	PTG F4	4.26±0.57 ^C (3.17-5.07)
RS SU	1.29±0.27 ^C (1.02-1.95)	RS As30	2.21±0.54 ^C (1.44-3.15)			RS As40	4.45±0.82 ^C (3.37-5.82)
BR2	1.51±0.35 ^C (1.09-2.13)					BR5c	5.20±0.48 ^B (4.18-5.85)
BR3	2.73±0.43 ^B (2.09-3.62)					BR5	6.13±0.49 ^A (5.40-6.93)
<0.001*		<0.001*		0.087**		<0.001*	

*One-Way ANOVA p value

**Independent Sample t test

***Upper letters shows post hoc Duncan test

4. Discussion and Conclusion

The aim of this study is to compare the shaping ability on changing in canal curvatures of PTG, PTN, RS and BR rotary file systems in curved canals with the apical file size up to 40. The current study showed that root canal curvatures is straightened with the apical enlargement. And also it was shown that more tapered files caused more canal straightening in BR systems.

Deciding the enough apical enlargement is still a major topic of discussions [19]. Minimally invasive procedure concepts suggest to preserve the original shapes of root canals and remain as much hard tissue as possible. In addition, enlarging the curved root canals is increased the risk factors for iatrogenic errors like canal straightening, transportation, zipping, perforation etc. On the other hand especially in devital teeth, in order to eliminate microorganisms or microbial products, moreover enlargement is recommended [19] **Error! Bookmark not defined.** Although usually the studies evaluated the shaping abilities of the different rotary systems in the apical size up to 30 [20,21], there are some samples of which root canals were shaped up to 40 [22]. Because of the 98.2% of the microbial products/microorganism was shown to eliminated with shaping root canals up to apical size to 40 and even in curved canals, the devital teeth were recommended to shape up to apical size of 40 [23]. Thereby, it was preferred to shape the root canals up to apical size 40 to show a wide spectrum for clinicians in this study.

The diversity and deviations of root canal morphology should effect the effectiveness of the shaping process and consequently the success of the root canal treatment. As an important risk factor, it is recommended to determine the root canal curvatures before the treatment [24]. With this context, various of measuring methods were described. The first mentioned and the most common way is using Schneider's method. This method was defined to measure the canal curvatures on 2-dimensional(2D) images like radiographs or photos. Root canal anatomy is more complex to evaluate with 2D and in addition to this superposition's of the images caused misunderstanding [25]. Although the Schneider's method can still use for simulated canals that the only variable is canal curvature, it is essential to use 3D imaging methods that provide an understanding of complex anatomy. CT, CBCT and micro-Ct are the preferred methods for describing anatomical structures 3D in endodontics treatments [26]. CT has poor spatial resolution and inadequate slice thickness [25]. Micro-CT has high resolution images and is an effective method for evaluating the more detail variables like internal structures of root canal anatomy, pre/post instrumented changing, amount of untouchable areas and etc [6,7,25,27]. Because of the only variable is changing in canal curvatures in this study, CBCT imaging were preferred as an cost-effective way [28]. CBCT is also a proven method for providing a certain and reproducible 3D images [11]. Estrela et al. (2008) described an easy and reproducible method for measuring canal curvatures via CBCT [14]. The curvature of root canals ranged between 20° to 45° (mean 29,63°) to ensure moderate or extreme curvatures according to American Association of Endodontics [24] similarly with the studies published before [6,21].

Simulated canals or resin blocks are recommended to use the instruments before clinical usage. The studies also have beneficial effect for guessing the instrumental behaviors [29]. If there is a need of standardization before instrumentation this way is again preferable. Simulated canals differ in micro hardness compared to root dentine, and the effects of heat generation during instrumentation is questionable [26]. The real anatomy is never like a fabricated simulate canal so for simulation of clinical conditions in the methodology of the current study extracted teeth were used and the analyses was concluded with median values of pre/post instrumentation.

The tendency of the files to return the initial straight position causes root canals straightening so, novel instruments with advanced NiTi alloy (more flexible, shape-memory etc.) were developed to prevent this phenomena [8]. In present study, four different rotary file systems with different NiTi alloys and the apical size of these systems from 25 to 40 were evaluated according to the changing in canal curvatures.

Even the instruments were made of NiTi alloy or stainless steel apical enlargement resulted more straightening [26,30]. Similarly, the root canal straightening amount was significantly increased when comparing to the initial form in the present study. In addition, although there were some confounding factors like blade design, alloy differences etc. in experiement groups, we had a chance to evaluate the effect of taper in the group of BR files in the apical sizes of 25 and 40. By this evaluation, the current study showed that more tapered instruments caused more straightening. With the apical instrumentation size of #25 and #40, BR files with lower tapers respected the canal curvatures better than more tapered

BR files. Although this results were similar with some studies published before [29], there was also other studies in contrast of our findings [20,27,30].

In accordance with the literature, PTG and RS shows better shaping ability than PTN and BR in the experiments that all system can be evaluated. In accordance with this, as PTU was caused more straightening than PTU [31], and PTU caused similar straightening with PTN in curved canals with the apical instrumentation diameter of #25 in a previous study [31]. As reported before, PTG's heat treated NiTi alloy (CM-wire like), should allow the file to be more flexible than PTU and PTN [32] thus it respects canal curvatures better. M-Wire is also a novel heat treated NiTi alloy, that allows instrument to be more flexible [9,22]. Although PTN was made of M-wire, it was found that RS, with R-phased NiTi alloy, was more flexible than PTN with the differences in blade-design [33] and the CM-wire like NiTi alloy of PTG was found more flexible than M-Wire. RS caused the lowest straightening in root canals in all apical sizes as the previous studies, the results should be related to the its asymmetric cross-sectional geometry of the instruments that was intended to facilitate canal penetration by a snake-like movement and leading to uniform removal of dentin as claimed by the manufacturer [34].

Although in the other apical sizes (25,30,40) RS was shown to respect the root canal curvatures better than BR, in the apical diameter of #35, BR and RS have similar effects. This can be explained by the differences in tapers cause, there was an extreme difference in tapers like 0.02 to 0.06 between two experiment group, so it can be stated that in the same apical size less tapered files can be preferable even they were made of more conventional alloy. In accordance with the literature PTN and BR were found to have similar effects on root canal shaping when BR's taper was 0.04 and BR caused the most straightening in canal curvatures with the more tapered files [35]. The differences in tapers may be changed the results.

The limitation of this study is to evaluate the shaping abilities of the instruments in *in vitro* conditions. The results were limited with the teeth undertaken in this study. And another important limitation point is to evaluate the instruments with very different properties like blade design, tapers, alloys etc. This could cause lots of variables that should affect the results however, for simulating the clinical conditions this confounding factors should be accepted prior to study. So in this study, many assumptions supported with the literature were required to accept to interpret the results. Further researches is necessary to investigate the differences with the constant variables.

Conclusion

As conclusion, (i)changing in root canal curvature was occurred in all systems when the apical size increased. Within the limitation of this *in vitro* study, (ii)clinicians should be aware of more tapered files can cause more straightening. And while the apical tip size various to clinical conditions PTG or RS can be preferable than PTN or BR in the apical size 40. Further research may be achieved to evaluate different variables such blade design, taper or alloy etc. effects on root canal straightening of different systems or clinical importance of the amount of straightening.

Acknowledgment

This research was supported by Selçuk University Scientific Research Projects Coordinatorship with project number 14102029.

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.

This study has been approved by Selçuk University, School of Dentistry, Non Clinical Research Ethical Committee (2014/3).

References

- [1] Schneider SW. A comparison of canal preparations in straight and curved root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* [Internet]. 1971 [cited 2020 Feb 27];32(2):271–5.
- [2] Peters O, Peters C. Cleaning and Shaping of the Root Canal System. In: Hargreaves K, Cohen S, editors. *Cohen's Pathways Of the Pulp Tenth Edition*. Missouri: Mosby Elsevier; 2011. p. 316–8.
- [3] González Sánchez JA, Duran-Sindreu F, de Noé S, Mercadé M, Roig M. Centring ability and apical transportation after overinstrumentation with ProTaper Universal and ProFile Vortex instruments. *International Endodontic Journal*. 2012 Jun;45(6):542–51.
- [4] Alrahabi M, Zafar MS, Adanir N. Aspects of Clinical Malpractice in Endodontics. Vol. 13, *European Journal of Dentistry*. Georg Thieme Verlag; 2019. p. 450–8.
- [5] Zhou H, Peng B, Zheng Y-F. An overview of the mechanical properties of nickel-titanium endodontic instruments. *Endodontic Topics*. 2013 Sep;29(1):42–54.
- [6] Razcha C, Zacharopoulos A, Anestis D, Mikrogeorgis G, Zacharakis G, Lyroudia K. Micro-Computed Tomographic Evaluation of Canal Transportation and Centering Ability of 4 Heat-Treated Nickel-Titanium Systems. *Journal of Endodontics*. 2020 May 1;46(5):675–81.
- [7] Pérez Morales M de las N, González Sánchez JA, Olivieri JG, Elmsmari F, Salmon P, Jaramillo DE, et al. Micro-computed Tomographic Assessment and Comparative Study of the Shaping Ability in Six NiTi files- An In Vitro Study. *Journal of Endodontics*, May;47(5):812-819
- [8] Haapasalo M, Shen Y. Evolution of nickel-titanium instruments: from past to future. *Endodontic Topics*. 2013 Sep;29(1):3–17.
- [9] Girgis D, Roshdy N, Journal HS-AD, 2020 U. Comparative Assessment of the Shaping and Cleaning Abilities of M-Pro and Revo-S versus ProTaper Next Rotary Ni-Ti Systems: An In Vitro study *Advanced Dental Journal*, 2(4), 162-176.
- [10] Lin J, Karabucak B, Sciences SL-J of D, 2020 U. Effect of sodium hypochlorite on conventional and heat-treated nickel-titanium endodontic rotary instruments—An in vitro study. *Journal of Dental Sciences*, 16(2), 738-743.
- [11] Honardar K, Assadian H, Shahab S, Jafari Z, Kazemi A, Nazarimoghaddam K, et al. Cone-beam Computed Tomographic Assessment of Canal Centering Ability and Transportation after Preparation with Twisted File and Bio RaCe Instrumentation. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 11(4), 440.
- [12] Guedes OA, da Costa MVC, Dorilêo MCGO, de Oliveira HF, Pedro FLM, Bandeca MC, et al. Detection of Procedural Errors during Root Canal Instrumentation using Cone Beam Computed Tomography. *Journal of international oral health : JIOH*,7(3):28–32.
- [13] Bernardes RA, de Paulo RS, Pereira LO, Duarte MAH, Ordinola-Zapata R, de Azevedo JR. Comparative study of cone beam computed tomography and intraoral periapical radiographs in diagnosis of lingual-simulated external root resorptions. *Dental Traumatology*. 2012 Aug;28(4):268–72.
- [14] Estrela C, Bueno MR, Sousa-Neto MD, Pécora JD. Method for determination of root curvature radius using cone-beam computed tomography images. *Brazilian Dental Journal*. 2008;19(2):114–8.
- [15] Sirona D. PROTAPER NEXT_Technique Card_EN [Internet]. Available from: https://www.dentsplysirona.com/content/dam/dentsply/pim/manufacture/Endodontics/Glide_Path_Shaping/Rotary_Reciprocating_Files/Shaping/ProTaper_Next_Rotary_Files/PROTAPER-NEXT-Rotary-File-w7rrx5e-en-1402
- [16] Dentsply. ProTaper Gold_Brochure_EN [Internet]. Available from: https://www.dentsply.com/content/dam/dentsply/pim/manufacture/Endodontics/Glide_Path_Shaping/Rotary_Reciprocating_Files/Shaping/ProTaper_Gold_Rotary_Files/ProTaper-Gold-Brochure-p7btcwy-en-1502.pdf
- [17] Micro mega. Revo-S catalogs [Internet]. Available from: <https://pdf.medicaexpo.com/pdf/micro-mega/revo-s/73278-118629.html>
- [18] FKG Dental. Biorace brochure [Internet]. Available from: https://www.fkg.ch/sites/default/files/fkg_br_brochure_an_lowr.pdf
- [19] Mickel AK, Chogle S, Liddle J, Huffaker K, Jones JJ. The Role of Apical Size Determination and Enlargement in the Reduction of Intracanal Bacteria. *Journal of Endodontics*. 2007;33(1):21–3.

- [20] Aminoshariae A, Kulild JC. Master apical file size - smaller or larger: A systematic review of healing outcomes. Vol. 48, *International Endodontic Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 639–47.
- [21] Bürklein S, Benten S, Schäfer E. Shaping ability of different single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth. *International Endodontic Journal*. 2013 Jun;46(6):590–7.
- [22] Donnermeyer D, Viedenz A, Schäfer E, Bürklein S. Impact of new cross-sectional designs on the shaping ability of rotary NiTi instruments in S-shaped canals. *Odontology*. 2020 Apr 1;108(2):174–9.
- [23] Wu H, Peng C, Bai Y, Hu X, Wang L, Li C. Shaping ability of ProTaper Universal, WaveOne and ProTaper Next in simulated L-shaped and S-shaped root canals. *BMC Oral Health*. 2015 Dec 12;15(1):1–7.
- [24] Drukteinis S, Peculiene V, Dummer PMH, Hupp J. Shaping ability of BioRace, ProTaper NEXT and Genius nickel-titanium instruments in curved canals of mandibular molars: a MicroCT study. *International Endodontic Journal*. 2019;52(1):86–93.
- [25] Velozo C, Silva S, Almeida A, Romeiro K, Vieira B, Dantas H, et al. Shaping ability of XP-endo Shaper and ProTaper Next in long oval-shaped canals: a micro-computed tomography study. *International Endodontic Journal*. 2020;53(7):998–1006.
- [26] 26. American Association of Endodontics. AAE Endodontic Case Difficulty Assessment Form and Guidelines [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 17]. Available from: www.aae.org
- [27] Ounsi HF, Franciosi G, Paragliola R, Al Huzaimi K, Salameh Z, Tay FR, et al. Comparison of two techniques for assessing the shaping efficacy of repeatedly used nickel-titanium rotary instruments. *Journal of Endodontics*. 2011;37(6):847–50.
- [28] Mamede-Neto I, Borges AH, Guedes OA, de Oliveira D, Pedro FLM, Estrela C. Root Canal Transportation and Centering Ability of Nickel-Titanium Rotary Instruments in Mandibular Premolars Assessed Using Cone-Beam Computed Tomography. *The Open Dentistry Journal*. 2017;11(1):71–8.
- [29] Kabil E, Katić M, Anić I, Bago I. Micro-computed Evaluation of Canal Transportation and Centering Ability of 5 Rotary and Reciprocating Systems with Different Metallurgical Properties and Surface Treatments in Curved Root Canals. *Journal of Endodontics*. 2020 Mar 1;47(3):477–84.
- [30] Mokhtari H, Niknami M, Sohrabi A, Habibivand E, Mokhtari Zonouzi HR, Rahimi S, et al. Cone-beam computed tomography comparison of canal transportation after preparation with BioRaCe and Mtwo rotary instruments and hand K-flexofiles. *Iranian Endodontic Journal*. 2014;9(3):180–4.
- [31] Gagliardi J, Versiani MA, De Sousa-Neto MD, Plazas-Garzon A, Basrani B. Evaluation of the shaping characteristics of ProTaper Gold, ProTaper NEXT, and ProTaper Universal in curved canals. *Journal of Endodontics*. 2015;41(10):1718–24.
- [32] Schäfer E, Florek H. Efficiency of rotary nickel-titanium K3 instruments compared with stainless steel hand K-Flexofile. Part 1. Shaping ability in simulated curved canals. *International Endodontic Journal*. 2003;36(3):199–207.
- [33] Brito-Júnior M, Faria-E-Silva AL, Camilo CC, Pereira RD, Braga NMA, Sousa-Neto MD. Apical transportation associated with ProTaper® Universal F1, F2 and F3 instruments in curved canals prepared by undergraduate students. *Journal of Applied Oral Science*. 2014;22(2):98–102.
- [34] Lam T V., Lewis DJ, Atkins DR, Macfarlane RH, Clarkson RM, Whitehead MG, et al. Changes in root canal morphology in simulated curved canals over-instrumented with a variety of stainless steel and nickel titanium files. *Australian Dental Journal*. 1999;44(1):12–9.
- [35] Bürklein S, Schäfer E. Critical evaluation of root canal transportation by instrumentation. *Endodontic Topics*. 2013 Sep;29(1):110–24.

CDDO-Me'nin Meme Kanseri Hücrelerindeki Etkilerinin Tamoxifen ve Docetaxel ile Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of CDDO-Me with Tamoxifen and Docetaxel on Breast Cancer Cells

Gülsüm ABUŞOĞLU ^{1*}, Cengiz KOÇAK ², Fatma Emel KOÇAK ³, Bahadır ÖZTÜRK ⁴,
Hüsamettin VATANSEV ⁴

¹ Selçuk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Konya, Türkiye

² Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Kütahya, Türkiye

³ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Kütahya, Türkiye

⁴ Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Konya, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Oleanolik asitten türetilen sentetik triterpenoidlerin, güçlü antiproliferatif ve antitümörojenik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu çalışmada, bir triterpenoid olan CDDO-Me'nin insan meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini, meme kanserinin rutin tedavisinde kullanılan Tamoxifen ve Docetaxel ile karşılaştırarak araştırmaktır.

Materyal Metod: CDDO-Me, Docetaxel ve Tamoxifen'in sitotoksik etkilerini incelemek için meme kanseri hücreleri olarak MCF-7 ve MDA MB-231 hücre hatları tercih edildi. Her bir ilacın çeşitli dozları hücrelere uygulanarak sitotoksik etkileri xCELLigence cihazı ile belirlendi ve ilaçların IC₅₀ değerleri belirlendi. IC₅₀ dozlarıyla muamele edilen hücrelerden hücre blokları hazırlanarak, histolojik ve immünohistokimyasal boyama ile proliferasyon indeksi Ki-67 ve Cyclin D1, antiapoptotik Bcl-2 ve proapoptotik Bax protein ekspresyonları skorlandı.

Bulgular: CDDO-Me, Docetaxel ve Tamoxifen her iki hücre hattında hücre canlılığını istatistiksel olarak önemli bir şekilde inhibe etti. CDDO-Me'nin Tamoxifen ve Docetaxel ile etkileri moleküler düzeyde karşılaştırıldığında, her iki hücre hattında da apoptoz yolağı açısından CDDO-Me'nin, Tamoxifen ve Docetaxel'e göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu (p<0.001) sonucuna varıldı. Hücre döngüsü açısından ise MCF-7 hücrelerinde CDDO-Me'nin Tamoxifen ile istatistiksel olarak benzer etkiler gösterdiği ve Docetaxel'in bu hücre hattında istatistiksel olarak daha etkin olduğu (p<0.001) ve MDA MB-231 hücrelerinde ise CDDO-Me'nin Docetaxel ile istatistiksel olarak benzer etkiler gösterdiği ve Tamoxifenin bu hücre hattında istatistiksel olarak daha etkin olduğu gözlemlendi (p<0.001).

Sonuç: CDDO-Me'nin antiproliferatif ve apoptoz indükleyici etkileri, rutin meme kanseri tedavisinde kullanılan Tamoxifen ve Docetaxel'in etkilerine göre her iki meme kanseri tipinde farklılık gösterse de, CDDO-Me, meme kanseri tedavisinde alternatif bir kemoterapötik ajan olabilir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları gelecekte yapılacak *in vivo* çalışmalara yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, CDDO-Me, Docetaxel, meme kanseri, Tamoxifen

Alınış / Received: 29.12.2021 Kabul / Accepted: 14.04.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objectives: Synthetic triterpenoids derived from oleanolic acid are known to have strong antiproliferative and antitumorigenic activity. The aim of this study is to investigate the the cytotoxic effects of CDDO-Me, a triterpenoid, on human breast cancer cell lines by comparing it with Tamoxifen and Docetaxel, which are used in the routine treatment of breast cancer.

Material- Method: MCF-7 and MDA MB-231 were preferred as breast cancer cells to study the cytotoxic impressions of CDDO-Me, Docetaxel and Tamoxife. By applying various doses of each drug to both cells, its cytotoxic effects were determined by xCELLigence. Cell blocks were equipped and scoring the expressions of Ki-67 and Cyclin-D1 (proliferation index), antiapoptotic Bcl-2, proapoptotic Bax by histological and immunohistochemical staining in the blocks.

Results: CDDO-Me, Docetaxel and Tamoxifen inhibited the cell viability of both cells. When the effects of CDDO-Me with Tamoxifen and Docetaxel were compared at the molecular level, it was concluded that CDDO-Me was statistically more effective than Tamoxifen and Docetaxel in terms of apoptosis pathway in both cell lines ($p<0.001$). In terms of cell cycle, CDDO-Me showed statistically similar effects with Tamoxifen in MCF-7 cells and Docetaxel was statistically more effective in this cell line ($p<0.001$) and CDDO-Me showed statistically similar effects with Docetaxel in MDA MB-231 cells and Tamoxifen was statistically more effective in this cell line ($p<0.001$).

Conclusion: Although the antiproliferative and apoptosis-inducing effects of CDDO-Me differ in both types of breast cancer according to the effects of Tamoxifen and Docetaxel used in routine breast cancer treatment, CDDO-Me may be an alternative chemotherapeutic agent in the treatment of breast cancer and results of this study may guide *in vivo* studies in future.

Keywords: Apoptosis, breast cancer, CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen



1. Giriş

Meme kanseri, kadınlarda kanserden ölümlerin en alışılmış nedeni olmakla beraber, özellikle BRCA genlerindeki mutasyon sebebiyle "üçlü negatif" meme kanserlerinin tedavisinin genellikle başarısız olmasından dolayı meme kanseri insidansındaki artışın önüne geçilememektedir [1,2]. Bununla birlikte östrojen reseptörü pozitif (ER +) meme kanseri, tedaviye daha duyarlı olması nedeniyle, östrojen reseptörü negatif (ER -) meme kanserine kıyasla daha az görülme sıklığına sahiptir [3,4]. ER (+) meme kanserinin tedavisi için Tamoxifen, Raloxifene, Doxorubicin ve Docetaxel gibi birçok ilaç geliştirilmiş [5] olmasına rağmen, ER (-) meme kanserinde hem yan etkilerinden hem de tedaviye olumsuz yanıtlardan dolayı bu tür ilaçların sınırlı kullanımı, meme kanserinin prognozunda sorunlara neden olmuştur [6]. Bu nedenle istenmeyen yan etkilerden arındırılmış ve tedavide etkileyici yeni ajanların geliştirilmesi için yeni yaklaşımlar önem kazanmıştır.

Triterpenoidler, şifalı bitkiler başta olmak üzere biberiye ile kekikte ve elma gibi bazı meyvelerde bulunan doğal bileşiklerdir [7,8]. Bu bileşiklerin biyolojik önemi tam olarak aydınlatılamasa da, özellikle Asya tıbbında da kullanılan oleanolik asit, antioksidan ve antiproliferatif özelliklere sahip doğal bir triterpenoiddir [7-10]. Oleanolik asit türevi CDDO ve onun C28 modifiye analogları olan metil esterleri (CDDO-Me; NSC713200, Bardoxolone Methyl, 2-siyano-3,12-diokso-oleana-1,9(11)-dien-28-oik asit metil ester), prelinik ve klinik çalışmalarda tümör hücrelerinde antiproliferatif etkileri ve apoptozu

indüklenme yetenekleri ile ön plana çıkmıştır [7-14]. CDDO-Me'nin antioksidan ve antiproliferatif yeteneğinin, Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1/nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 yolunun efektif bir şekilde yeniden etkinleştirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir [14-16]. Yapılan çalışmalarda CDDO-Me'nin nanomolar konsantrasyonlarının, inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılayarak iyileştirici etkiler gösterdiği gösterilmiştir [11, 15, 17, 18]. Antikanser etki mekanizması tam olarak net olmasa da çalışmalardan elde edilen veriler, CDDO-Me'nin MAPK yolunu (Erk1/2) kullanarak hücre proliferasyonu inhibisyonunu gerçekleştirebildiğini açıklamaktadır [19-21].

Kanser gibi giderek yaygınlaşan ve tedavi şansı erken teşhise bağlı olan hastalık türlerinde tedavi için, yan etkileri en aza indirecek yeni etkin bir ilaç veya kemopreventiflerin bulunması gerekmektedir. Bu çalışmada incelediğimiz CDDO-Me'nin daha önceki yapılan çalışmalarda *in vitro* olarak meme kanseri hücre proliferasyonunu inhibe etmede etkin olduğu gösterilmiştir, [9, 13, 21-26].

Ball ve ark. meme dokusundaki hücreleri CDDO-Me (10-1000 nM) ile muamele etmiş ve sonuç olarak CDDO-Me'nin hücre canlılığını inhibe ettiğini, tümör ilişkili makrofajların immünosupresif aktivasyonunu azalttığını ve immün uyarıcıların (TNF- α , IFN- γ ve IL-6) hem mRNA hem de protein ekspresyonunu artırdığı ve aynı şekilde tümör uyarıcıların (IL-10 ve VEGF) ekspresyonlarını da azalttığını gözlemişlerdir [9]. Lapillone ve ark. farklı meme kanseri hücre hatlarına CDDO-Me (50-1000 nM) uygulamasının ardından, CDDO-Me'nin hücrelerin büyümeyi inhibe ettiğini, apoptozu ve hücre döngüsü tutuklamasını indüklediğini göstermişlerdir [13]. CDDO-Me'nin etkinliğini hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak gösteren Tran ve ark., CDDO-Me'nin (50 mg/kg diyet; 100-600 nM) ER (-) tümör hücrelerinde matris metalloproteinaz-9 salgılanması ile siklin D1 ekspresyonunu inhibe ederek ve epidermal büyüme faktörü reseptörü ile STAT3'ün fosforilasyonunu azaltarak bu hücrelerin proliferasyonunu azalttığı sonucuna varmışlardır [21]. Yine CDDO-Me'nin (100-300 nM) etkinliğini hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak çalışan Liby ve ark. çalışmasında, CDDO-Me'nin *in vivo* kısımda tümör hacminin yaklaşık % 85'inde azalmaya neden olduğunu, bunun yanı sıra *in vitro* kısımda özellikle ER (-) hücre proliferasyonunu azalttığı yönünde sonuçlar almışlardır [22]. Hyer ve ark.'nın *in vivo* ve *in vitro* olarak tasarladığı çalışmalarında CDDO-Me'nin (250-1000 nM) yine tümör büyümesini ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve apoptozu tetiklediği sonucuna varmışlardır [23]. Ling ve ark. CDDO-Me'nin (500 nM) etkinliğini özellikle meme kanserinde aşırı eksprese edilen STAT-3 protein inaktivasyonu yoluyla metastatik meme kanseri tümör büyümesini inhibe ettiğini bulmuşlardır [24]. Kim ve ark.'nın çalışmasında CDDO-Me (100-300 nM) maruziyeti sonucu BRCA1-mutasyonlu meme kanseri hücrelerinde, hücre döngüsündeki G2/M fazının inhibisyonuyla apoptozu indüklediği yönünde sonuca varılmıştır [25]. Jeong ve ark. ise CDDO-Me'nin (500-2000 nM) çeşitli meme kanseri hücrelerine uygulaması sonucu meme kanseri hücrelerinde ER kaynaklı vakuolasyona ve hücre ölümüne katkı sağlayan intrasellüler Ca²⁺ düzeylerinde artışa neden olduğunun yanı sıra c-FLIPL aşağı regülasyonu yoluyla kaspaz aktivasyonuyla hücrelerde apoptozu tetiklediği sonucuna varmışlardır [26].

Tüm bu çalışmalar, CDDO-Me'nin özellikle meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği yönünde çıktılar vermektedir. Ancak CDDO-Me'nin moleküler etkileri, meme kanseri tedavisinde rutin olarak kullanılan Tamoxifen ve Docetaxel'in moleküler etkileri ile karşılaştırılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı, CDDO-Me'nin hormon sensitif ve hormon non-sensitif meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitolojik, morfolojik ve sitotoksik etkilerini, Tamoxifen ve Docetaxel ile kıyaslamaktır.

2. Materyal ve Metot

Hücre Kültürü Çalışmaları

Meme kanseri hücreleri olarak MCF-7 (ER+, PR+, HER+) ve MDA MB-231 (ER-, PR-, HER-) hücre hatları bu çalışmada kullanılmak üzere, American Type Culture Collection'dan (ATCC, Manassas, VA, ABD) satın alınmıştır. Analizlere başlamadan önce, her iki hücre hattı da %10 Fetal Bovine Serum ve %1 penisilin/streptomisin L-glutamin içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium'da çoğaltılmıştır. Hücrelerin büyümesi ve çoğalması için %5 CO₂ içeren, 37°C sıcaklıkta olan nemli bir inkübatör kullanılmıştır. Hücreler yaklaşık %80-85 oranında büyüdükten sonra tripsinize edilip, pasajlanarak analizlere kadar -80 °C'de stoklanmıştır.

Hücre Canlılığı ve Sitotoksiste

Antiproliferatif ve sitotoksik etkilerini gözlemlemek için her iki hücre hattında CDDO-Me ve Docetaxel nanomolar (nM), Tamoxifen ise mikromolar (μ M) düzeylerde hazırlanıp kullanılmıştır. Bunun için, hücreler her bir kuyucuk başına 1×10^5 olacak şekilde 16 kuyucuklu e-plakalarda kültüre edilmiş ve 24 saat boyunca hücreler inkübe edilmiştir. 24 saat sonra hücrelere çeşitli dozlarda CDDO-Me (1-100 nM), Tamoxifen (1-100 μ M) ve Docetaxel (1-100 nM) uygulanmış ve uygulanan tüm ilaçların hücre canlılığı analizi ile IC₅₀ hesaplamaları xCELLigence sistemi (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Almanya) ile belirlenmiştir. Tüm sistemde normalizasyon yapabilmek adına IC₅₀ değerleri her ilaç ve her hücre için yaklaşık 48. saatlerde hesaplanmıştır.

Hücre Bloklarının Hazırlanması: Sitolojik ve İmmünohistokimyasal Analizler

Her iki hücre hattı da daha önce ilaçların sitotoksiste analizlerinde belirlenen IC₅₀ dozlarıyla 48 saat muamele edilmiş ve hücre blokları bu hücrelerden hazırlanmıştır. Hücreler, tripsinizasyon olmadan steril bir kazıyıcı ile kaldırılarak, %90 etil alkol ve %10 nötral tamponlanmış formalin ile sabitlenmiştir. Bu işlemden sonra hücreler steril eppendorflara aktarılarak 2000 x r.p.m.'de santrifüjlenmiş ve tüplerin dibine çöken pellet, sitoblok kiti (Shandon Cytoblock Cell Block Preparation System, Thermo Fisher Scientific Inc., Cheshire, UK) ile kasetlere bloklanmıştır. Kasetler, oda sıcaklığında %10'luk nötral formalin içinde bekletilerek sabitlenmiş ve ardından hücre blokları parafine gömülmüştür.

Histolojik ve İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürleri

Hücre blokları bir mikrotom (Leica RM2245, Leica Microsystems Inc., Bannockburn, IL, ABD) yardımıyla (4 μ m kalınlığında) hazırlanarak, Hematoxylin-Eosin (H&E) ile boyanmıştır. Boyanan kesitler daha sonra mikroskopla (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) incelenmiş ve immünohistokimyasal analizler için Ki-67 (rabbit monoclonal primary antibody, clone 30-9, Roche), Bcl-2 (rabbit monoclonal primary antibody, clone SP66, Roche), Cyclin-D1 (rabbit monoclonal primary antibody, clone SP4-R, Roche) ve Bax (rabbit polyclonal primary antibody, Dako) immün boyamaları yapılmıştır. Herhangi bir ilaçla tedavi edilmeyen hücreler kontrol olarak kullanılmıştır. H&E ile boyanan kesitler mikroskopta incelenmiş ve rastgele seçilen 10 alandan H&E ile boyanmış hücreler sayılarak ortalamaları alınmıştır. Ki-67, Bcl-2, Bax ve Cyclin-D1 boyamaları ışık mikroskopunda (Olympus BX51) değerlendirilmiş ve yine rastgele seçilen alanlardan 100 hücrede pozitif boyanan hücreler sayılarak pozitif boyanan hücrelerin yüzdeleri hesaplanmıştır.

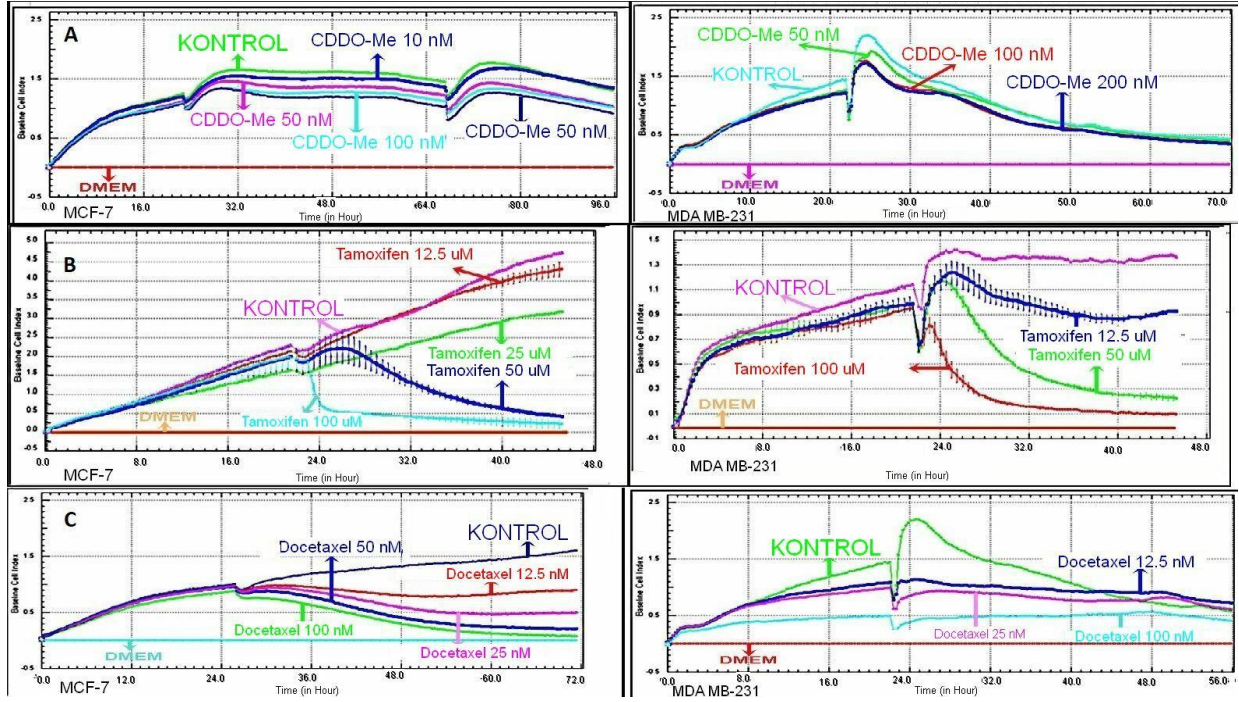
İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler GraphPad Prism [27] programı ile yapılmıştır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal skorlama değerlerinin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. 0.05'den küçük olan P değerleri, anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm deneyler istatistik açısından değerlendirme ve standartlaştırma için üç kere tekrar edilmiştir.

3. Bulgular

Meme Kanseri Hücre Hatları Üzerinde Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me'nin Antiproliferatif Etkileri

Çeşitli dozlarda uygulanan CDDO-Me, Tamoxifen ve Docetaxel'in her iki hücre hattının proliferasyonu üzerindeki doza ve zamana bağlı etkileri, gerçek zamanlı bir hücre elektronik tespit sistemi ile analiz edilmiştir. Şekil 1'de görüldüğü gibi CDDO-Me, Tamoxifen ve Docetaxel'in, MCF-7 ($p < 0,001$) ve MDA MB-231 ($p < 0,001$) hücre proliferasyonuna olan etkileri kontrol ile karşılaştırıldığında doz ve zaman bağımlı olarak anlamlı bulunmuş ve her iki hücredeki uygulanan tüm ilaçların IC₅₀ değerleri Tablo 1'de gösterildiği gibi hesaplanmıştır.



Şekil 1. CDDO-Me, Tamoxifen ve Docetaxel'in MCF-7 ve MDA MB-231 hücrelerine farklı konsantrasyonlarındaki uygulamalarının doz ve zaman bağımlı etkileri xCELLigence sistemi ile analiz edilmiştir. İlk ilaç uygulamaları hücre ekimlerinden sonra yaklaşık 24. saatlerde yapılmış olup, ilaçların IC₅₀ dozları uygulamalardan sonraki 48. saatlerde hesaplanmıştır. Kontrol olarak belirtilen gruptaki hücreler hiçbir ilaçla muamele edilmemiş olup, bu süre boyunca hücrelere sadece besiyeri yani DMEM uygulaması yapılmıştır. (A) CDDO-Me'nin MCF-7 ve MDA MB-231 hücre proliferasyonuna etkisi (p<0,001). (B) Tamoxifen'in MCF-7 ve MDA MB-231 hücre proliferasyonuna etkisi (p<0,001). (C) Docetaxel'in MCF-7 ve MDA MB-231 hücre proliferasyonuna etkisi (p<0,001). Proliferasyon deneyleri her bir hücre ve ilaç için istatistik analizler açısından üç kere tekrar edilmiştir. Veriler Ort±SS olarak gösterilmiş olup, 0.05'den küçük olan P değerleri, anlamlı olarak kabul edilmiştir.

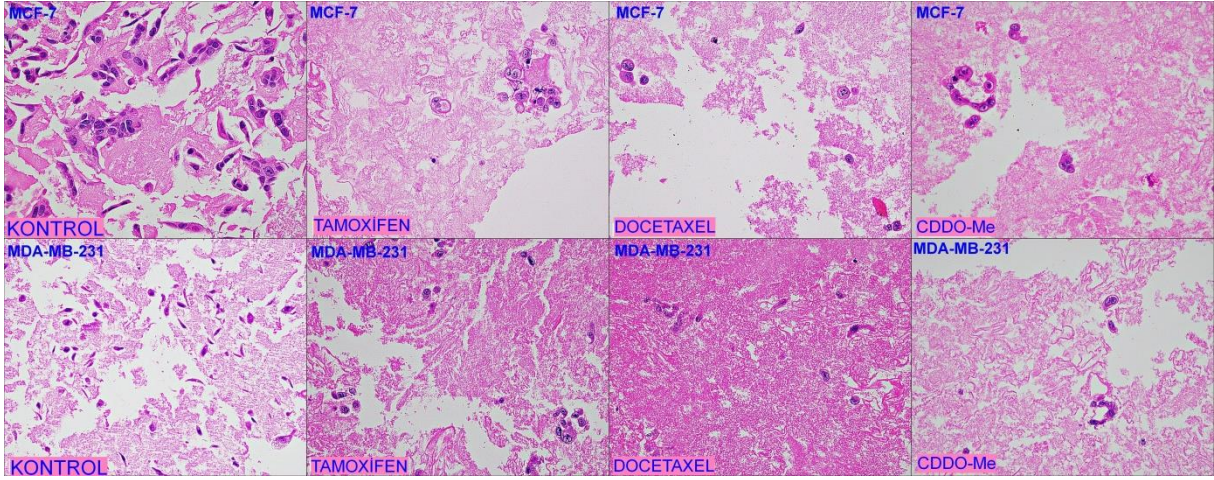
Tablo 1. CDDO-Me, Docetaxel ve Tamoxifen'in MCF-7 ve MDA MB-231 hücreleri için hesaplanan IC₅₀ değerleri

	MCF-7	MDA MB-231
CDDO-Me (IC₅₀)(nM)	82	27
Tamoxifen (IC₅₀)(µM)	40	50
Docetaxel (IC₅₀)(nM)	43	32

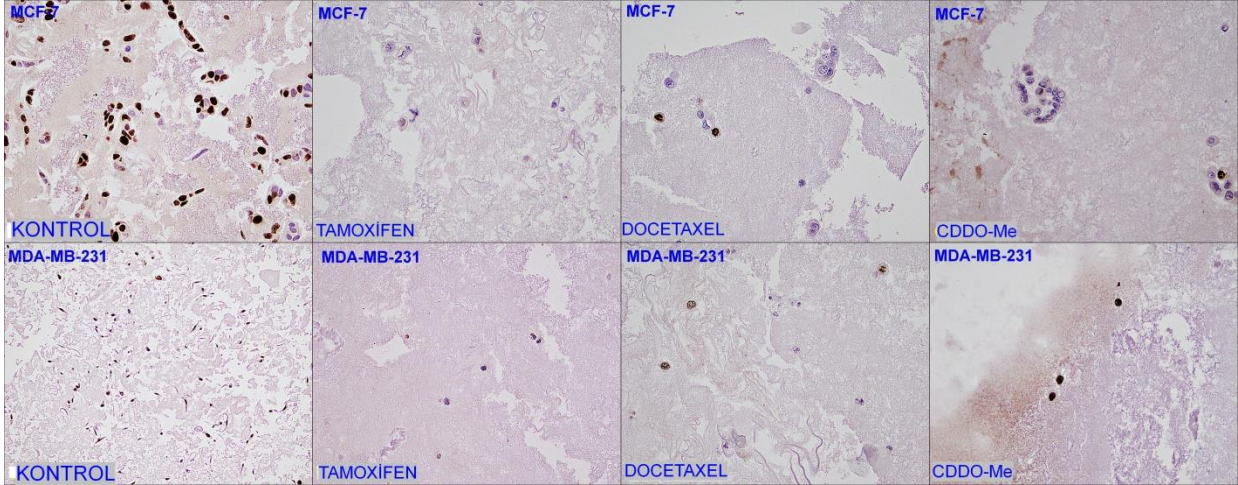
IC₅₀: hücrelerin %50'sini inhibe eden inhibitör (ilaç) konsantrasyonu, nM: nanomolar, µM: mikromolar.

Histokimyasal ve immünohistokimyasal skorum değerleri

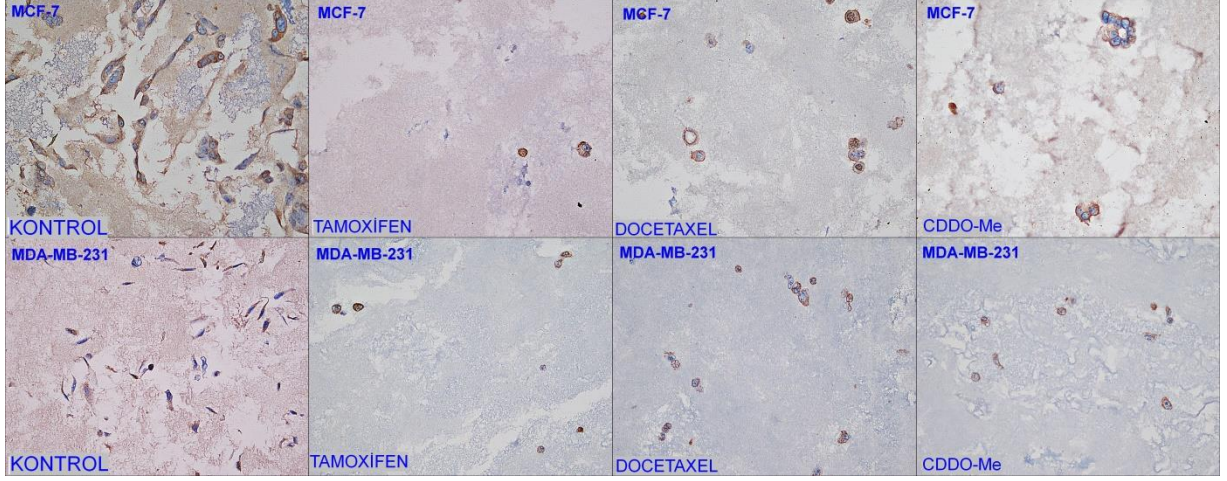
CDDO-Me, Docetaxel ve Tamoxifen ile muamele edilen ve edilmeyen hücrelerin histopatolojik ve immünohistokimyasal skorları Tablo 2'de verilmiştir. H&E, Bcl-2, Bax, Bax/Bcl-2 Ki-67 ve Cyclin-D1 skorum değerlerinden elde edilen sonuçlara göre istatistiksel olarak ilaçla muamele edilmemiş hücreler ile CDDO-Me, Docetaxel ve Tamoxifen ile muamele edilmiş hücreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (p<0.001). Buna göre H&E Ki-67 ve Cyclin D1 ile boyanmış hücre sayılarında MCF-7 için kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilaçlarla muamele edilmiş olanlarda (CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen) sırasıyla, 3.4, 2.2, ve 4.8 kat azalma; 4.2, 1.68, ve 3.65 kat azalma; 2.3, 1.5 ve 3.8 kat azalma vardır. Aynı şekilde H&E, Ki-67 ve Cyclin D1 ile boyanmış MDA MB-231 hücrelerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilaçlarla muamele edilmiş olanlarda (CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen) sırasıyla, 6.5, 3.5 ve 2 kat azalma; 5.5, 5 ve 2 kat azalma; 4.5, 3 ve 1.6 kat azalma vardır. Ayrıca sadece CDDO-Me, Docetaxel ve Tamoxifen ile muamele edilmiş hücreler histopatolojik ve immünohistokimyasal skorum değerleri açısından karşılaştırılmış olup (Tablo 2), H&E (Şekil 2), Ki-67 (Şekil 3), Bcl-2 (Şekil 4), Bax (Şekil 5), Cyclin-D1 (Şekil 6) ve Bax/Bcl-2 skorları arasında önemli farklılıklar tespit edilmiştir (p<0,001)



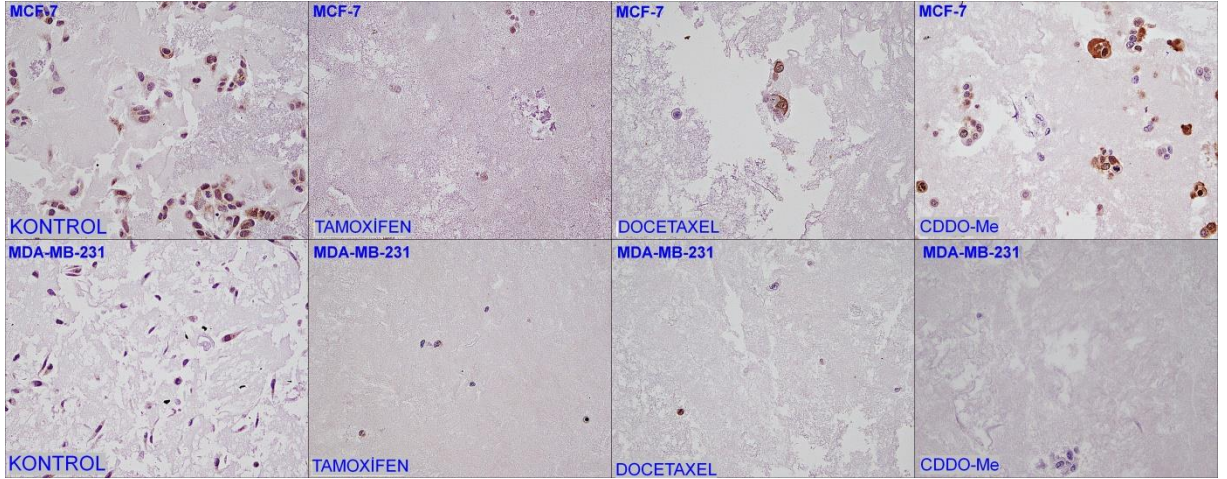
Şekil 2. Kontrol, Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me için H&E ile boyanmış hücre bloklarının mikroskobik görünümü (H&E x 400). Hücre blokları bir mikrotom yardımıyla (4 µm kalınlığında) hazırlanarak, Hematoxylin-Eosin (H&E) ile boyanmıştır. Tüm deneyler her bir hücre ve ilaç için istatistik analizler açısından üç kere tekrar edilmiştir. Kontrol olarak belirtilen gruptaki hücreler hiçbir ilaçla muamele edilmemiş olup, bu süre boyunca hücrelere sadece besiyeri yani DMEM uygulaması yapılmıştır.



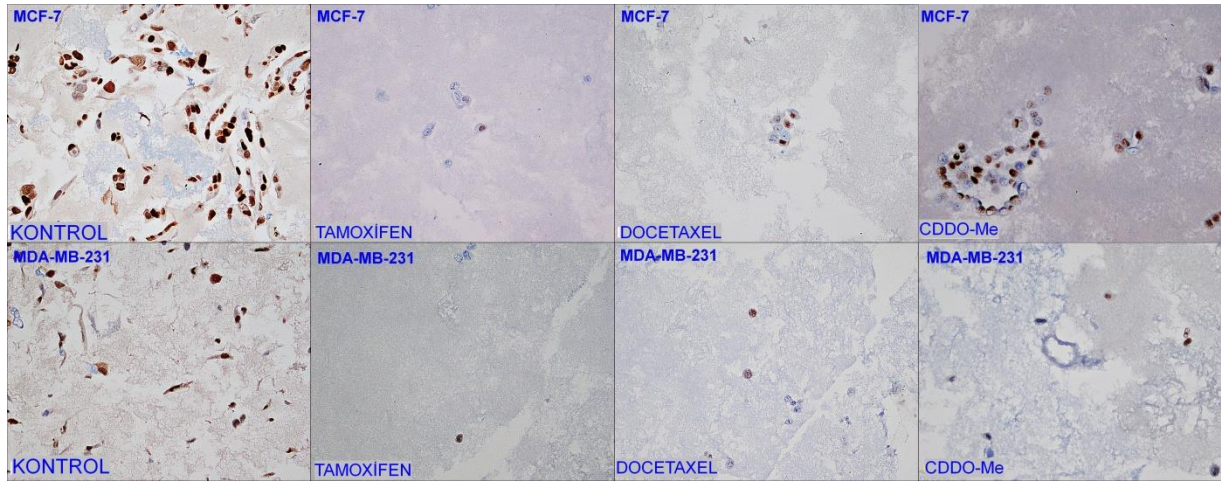
Şekil 3. Kontrol, Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me için Ki-67 ile boyanmış hücre bloklarının mikroskobik görünümü (Ki-67 x 400). Hücre blokları bir mikrotom yardımıyla (4 µm kalınlığında) hazırlanarak, immünohistokimyasal analizler için Ki-67 (rabbit monoclonal primary antibody, clone 30-9, Roche) ile immün boyaması yapılmıştır. Tüm deneyler her bir hücre ve ilaç için istatistik analizler açısından üç kere tekrar edilmiştir. Kontrol olarak belirtilen gruptaki hücreler hiçbir ilaçla muamele edilmemiş olup, bu süre boyunca hücrelere sadece besiyeri yani DMEM uygulaması yapılmıştır.



Şekil 4. Kontrol, Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me için Bcl-2 ile boyanmış hücre bloklarının mikroskopik görünümü (Bcl-2 x 400). Hücre blokları bir mikrotom yardımıyla (4 µm kalınlığında) hazırlanarak, immünohistokimyasal analizler için Bcl-2 (rabbit monoclonal primary antibody, clone SP66, Roche), ile immün boyaması yapılmıştır. Tüm deneyler her bir hücre ve ilaç için istatistik analizler açısından üç kere tekrar edilmiştir. Kontrol olarak belirtilen gruptaki hücreler hiçbir ilaçla muamele edilmemiş olup, bu süre boyunca hücrelere sadece besiyeri yani DMEM uygulaması yapılmıştır.



Şekil 5. Kontrol, Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me için Bax ile boyanmış hücre bloklarının mikroskopik görünümü (Bax x 400). Hücre blokları bir mikrotom yardımıyla (4 µm kalınlığında) hazırlanarak, immünohistokimyasal analizler için Bax (rabbit polyclonal primary antibody, Dako) ile immün boyaması yapılmıştır. Tüm deneyler her bir hücre ve ilaç için istatistik analizler açısından üç kere tekrar edilmiştir. Kontrol olarak belirtilen gruptaki hücreler hiçbir ilaçla muamele edilmemiş olup, bu süre boyunca hücrelere sadece besiyeri yani DMEM uygulaması yapılmıştır.



Şekil 6. Kontrol, Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me için Cyclin D1 ile boyanmış hücre bloklarının mikroskopik (Cyclin D1 x 400). Hücre blokları bir mikrotom yardımıyla (4 µm kalınlığında) hazırlanarak, immünohistokimyasal analizler için Cyclin-D1 (rabbit monoclonal primary antibody, clone SP4-R, Roche) ile immün boyaması yapılmıştır. Tüm deneyler her bir hücre ve ilaç için istatistik analizler açısından üç kere tekrar edilmiştir. Kontrol olarak belirtilen gruptaki hücreler hiçbir ilaçla muamele edilmemiş olup, bu süre boyunca hücrelere sadece besiyeri yani DMEM uygulaması yapılmıştır.

Tamoxifen, Docetaxel ve CDDO-Me'nin Meme Kanseri Hücre Apoptozuna Etkileri

CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen'in her iki hücre hattı üzerindeki apoptotik etkileri için antiapoptotik Bcl-2, proapoptotik Bax ekspresyon analizleri yapılmış olup (Şekil 3 ve Şekil 4), Bax/Bcl-2 oranları hesaplanmıştır (Tablo 2). CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen ile muamele edilen hücreler kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında Bcl-2, Bax, Bax/Bcl-2, skorlama değerlerinde önemli farklılıklar görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 2). Buna göre Bcl-2 ve Bax ile boyanmış hücre sayılarında MCF-7 için kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilaçlarla muamele edilmiş olanlarda (CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen) sırasıyla; Bcl-2 ekspresyonlarında 2, 1.4 ve 2.5 kat azalma ile Bax ekspresyonlarında 2.3, 2 ve 2.7 kat artma söz konusudur. Aynı şekilde Bcl-2 ve Bax ile boyanmış MDA MB-231 hücrelerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilaçlarla muamele edilmiş olanlarda (CDDO-Me, Docetaxel, Tamoxifen) sırasıyla; Bcl-2 ekspresyonlarında 2.8, 2.4 ve 1.4 kat azalma ve Bax ekspresyonlarında 8.5, 6.8 ve 3.4 kat artma mevcuttur.

Tablo 2. Kontrol hücre blokları ile CDDO-Me, Tamoxifen ve Docetaxel uygulanan hücre bloklarında H&E, Ki-67, Bcl-2, Bax, Cyclin-D1 ve Bax/Bcl-2 oranı patolojik skorlama değerlerinin karşılaştırılması

MCF-7	Untreated	CDDO-Me	Docetaxel	Tamoxifen	χ^2	p
H&E (n)	77	23	35	16	73.24	< 0.001
Ki-67 (%)	84	20	50	23	69.37	< 0.001
Bcl-2 (%)	79	40	55	32	30.99	< 0.001
Bax (%)	30	70	59	80	24.61	< 0.001
Bax/Bcl-2	0.38	1.75	1.07	2.50	152.34	< 0.001
Cyclin-D1 (%)	80	35	55	21	55.55	< 0.001
MDA-MB-231	Untreated	CDDO-Me	Docetaxel	Tamoxifen	χ^2	p
H&E (n)	85	13	24	43	96.50	< 0.001
Ki-67 (%)	98	18	20	47	99.80	< 0.001
Bcl-2 (%)	85	30	35	59	46.85	< 0.001
Bax (%)	10	85	68	34	79.57	< 0.001
Bax/Bcl-2	0.12	2.83	1.94	0.58	456.76	< 0.001
Cyclin-D1 (%)	90	20	30	58	81.24	< 0.001

Bax: Bcl-2-associated X protein. Bcl-2: B-cell lymphoma 2, H&E: Hematoksilen-eozin, Patolojik skorlama değerleri Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. 0.05'den küçük olan P değerleri ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

Proliferasyon her kanser türünde olduğu gibi meme kanserinde de prognoz ve tedavi yanıtı açısından kullanılan önemli bir göstergedir. Apoptoz yolundaki anormallikler rutin kanser tedavilerine dirençle ilişkili olduğundan, apoptozun indüklenmesi hastalığın prognozunun iyileşmesine destek olabilmektedir [20]. Bir onkogen olan Cyclin D1, hücre siklusunda G1'den S fazına geçiş kontrol noktasını düzenlemekle beraber, aşırı eksprese olması halinde G1 fazını hızlandırarak hücre çoğalmasına neden olan bir proteindir ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir [27]. Ayrıca proliferasyon indeksi olan Ki-67'nin saptandığı vakalarda özellikle invazyon, daha kötü proliferasyon ve daha sık metastazlar görülmüştür [28]. Dolayısıyla Ki-67 de meme kanseri için kötü prognoz göstergesi olarak gösterilebilmektedir.

Bir triterpenoid olan CDDO-Me *in vitro* olarak, meme, pankreas, oral skuamöz hücreli karsinom, yumurtalık ve akciğer kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde apoptozu indükleyerek güçlü antiproliferatif ve antitümörjenik etkinlik göstermiştir [15, 17-20, 22]. Çalışmalar, CDDO' ların MAPK ve ERK 1/2 yoluyla apoptozu indüklediğini, NF-κB ve PPARγ sinyalinin inhibe ettiğini ve ayrıca Bax ekspresyonunu artırdığı ve Bcl-2 ile Flice benzeri inhibitör protein [15, 20, 22] ekspresyonlarını azalttığını göstermiştir. CDDO-Me'nin meme kanseri hücreleri üzerindeki etkisini araştıran çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Lapillonne ve ark. CDDO'nun hücre döngüsü inhibisyonuna neden olduğunu, MCF-7 ve MDA MB-435 hücre hatlarında peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama, Cyclin-D1 ve Bcl-2 inaktivasyonunun reaktivasyonu yoluyla apoptozu indüklediğini göstermiştir [13]. Başka bir çalışmada CDDO'nun HER-2 tirozin kinaz aktivitesini inhibe ettiği ve HER-2 pozitif meme kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [29]. Aynı çalışmada CDDO'nun Cyclin-D1 mRNA ve protein ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bir *in vivo* çalışmada, CDDO-Me, ER(-) meme tümörlerinin oluşumunu önleyerek koruyucu bir etki sergilemiş olup, tümör büyümesini inhibe ederek antitümör bir etki göstermiştir [27]. T47D ve MDA-MB-468 meme kanser hücrelerinin kullanıldığı başka bir çalışmada [23], CDDO ve CDDO-im'in, apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Ling ve ark. 'nın yaptığı, kemoterapiye dirençli olan murine 4T1 meme tümör modeli üzerinde yapılan bir çalışmada [24], CDDO-Me'nin STAT3 inaktivasyonu yoluyla tümör büyümesini ve metastazı inhibe ettiği bulunmuştur. Diğer bir sentetik triterpenoid bileşik olan CDDO-im'in, BRCA1 mutasyonu içeren meme kanseri hücre soylarında, hücre siklusunun G2/M fazını inhibe ettiği, DNA hasarı ve apoptozise neden olduğu, diğer yandan nonmalign MCF-10A meme epitel hücreleri ve normal fare 3T3 fibroblast hücrelerine karşı selektif olarak sitotoksik etki göstermediği bildirilmiştir [25]. Jeong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada [26], MDA-MB 435, MDA-MB 231, MDA-MB 468, BT-549, T47D ve MCF-7 meme kanser hücre soylarında CDDO-Me doz, zaman ve hücre tipine bağlı olarak sitotoksik etki göstermiştir. Bizim çalışmamızla benzer olarak, CDDO-Me'nin, triple negatif olarak sınıflandırılan MDA-MB 435, MDA-MB 231, MDA-MB 468 ve BT-549 hücre soyları üzerinde daha fazla sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda Nrf-2 aktivatörü CDDO-Me'nin hormona duyarlı (ER ve PR +) MCF-7 ve hormona duyarlı olmayan (ER ve PR -) iki farklı insan kaynaklı meme kanseri hücre hattı üzerindeki etkileri, meme kanseri tedavisinde halen yaygın olarak kullanılan Tamoxifen ve Docetaxel'in etkileri ile kıyaslanarak gözlemlenmiştir. Araştırılan bileşiğin etkilerini ortaya çıkarmak için sitotoksikite analizi ile histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler yapılmıştır. Çalışmamızın sonucunda CDDO-Me uygulanmış ve Hematoksilin & Eozin ile immün boyanmış hücre preparatları analizlerine göre, her iki hücre tipinde de hücre sayılarının kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak azaldığı (p<0.001) gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra tüm ilaçlarla muamele edilmiş ve H&E ile boyanmış MCF-7 hücre sayılarında ilaçlar arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmazken, MDA MB-231 hücrelerinde hücre sayısı açısından CDDO-Me, Tamoxifen'e göre istatistiksel olarak daha etkin olarak bulunmuştur. CDDO-Me'nin her iki meme kanseri hücre tipinde de doz ve zamana bağlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, Ki-67, Cyclin-D1, Bcl-2 ekspresyonunu azalttığı, Bax ekspresyonunu artırdığı görülmüştür. Böylece CDDO-Me'nin, hücre siklusunda G1 fazını hızlandırarak hücre proliferasyonunu artıran Cyclin-D1 ve proliferasyon indeksi Ki-67'deki azalmaya sebep olmasıyla, hücre döngüsünü G1/S fazında durdurduğunu ve Bax/Bcl-2 oranını artırmamasıyla da apoptozu tetikleyerek hücre proliferasyonunu engellediğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla bu çalışmada CDDO-Me'nin her iki meme kanseri hücre hattındaki moleküler etkileri hem sitotoksik hem apoptotik hem de hücre döngüsü açısından, yukarıda adı geçen çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekildedir.

Bunun yanı sıra CDDO-Me'nin moleküler etkilerini Tamoxifen ve Docetaxel ile karşılaştırdığımızda; MDA MB-231 hücrelerinde immün boyanmış olan Bax ve Bcl-2 skor ve oranlarına göre apoptoz yolağı

açısından CDDO-Me'nin, Tamoxifen ve Docetaxel'e göre istatistiksel olarak daha etkili olduğunu ($p<0.001$); yine immün boyanmış Ki-67 ve Cyclin-D1 skorlarına göre hücre döngüsü açısından CDDO-Me'nin Docetaxel ile istatistiksel olarak benzer etkiler gösterdiği ve Tamoxifenin bu hücre hattında istatistiksel olarak daha etkin olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). MCF-7 hücrelerinde de immün boyanmış olan Bax ve Bcl-2 skor ve oranlarına göre apoptoz yolağı açısından CDDO-Me'nin, Tamoxifen ve Docetaxel'e göre istatistiksel olarak daha etkili olduğunu ($p<0.001$); yine immün boyanmış Ki-67 ve Cyclin-D1 skorlarına göre hücre döngüsü açısından CDDO-Me'nin Tamoxifen ile istatistiksel olarak benzer etkiler gösterdiği ve Docetaxel'in bu hücre hattında istatistiksel olarak daha etkin olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Sonuçlara bakıldığında genel olarak CDDO-Me her iki hücre hattında da Tamoxifen ve Docetaxel'e göre apoptoz açısından daha etkindir.

Hormon sensitif olan meme kanseri tedavisi için klinikte rutin olarak kullanılan ilaçların özellikle bu türdeki kanserde daha az yan etkiye sahip olup, daha etkili olması yönüyle tedaviye daha çabuk yanıt alınabilmektedir. Bunun tam tersi hormon non-sensitif meme kanserinde hem yan etkilerinden hem de tedaviye olumsuz yanıtlarından dolayı ilaçların sınırlı kullanılması, bu türdeki kanserde sağkalım oranını düşürmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda özellikle hormon non sensitif kanser tedavisi için yeni ve daha etkili alternatiflerin olması gerektiğinin önemi ortaya çıkmaktadır. CDDO-Me'nin hormon sensitif ve hormon non-sensitif meme kanseri hücre hatları ile çalışılmasının asıl sebebi bu olmakla beraber, yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında özellikle reseptör negatif meme kanseri hücrelerinde CDDO-Me'nin daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Bunu en iyi açıklayan çalışmalardan birisinde, CDDO-Me uygulaması sonrası yaklaşık 48. saatlerde MDA MB-231 hücrelerinde MCF-7 hücrelerine göre hücre büyümesi inhibisyonunun fazla olması, hücre döngüsünde G1 fazında daha az hücre yoğunluğunun olması, Cyclin D1 protein ekspresyonunun aşağı regüle edilmesi, apoptotik hücre yoğunluğunun daha fazla olması sonuçlarıyla; gerek büyüme inhibisyonu gerekse apoptoz açısından hormon non sensitif hücrelerde CDDO-Me'nin daha etkili olduğu gözlenmiş olup, kendi çalışmamız dahil pek çok çalışma için, bu bileşiğın hem her iki kanser hücre tipiyle hem de rutinde kullanılan ilaçlarla kıyaslama açısından yol gösterici olmuştur.

CDDO-Me'nin hormon sensitif ve hormon non-sensitif meme kanseri hücrelerinde, özellikle hücre döngüsü ve apoptoz yolağı açısından farklı olan etkileri hakkında henüz net bir bilgi elde edilememiştir. Buna rağmen iki farklı hücre tipinde de farklı sonuçlar vermesinin arkasında belki de CDDO-Me'nin etkilediğı özellikle genomik düzeyde farklı ve olası sinyal yolakları olabilir. Dolayısıyla ileride yapılacak olan çalışmalarla meme kanserinin farklı türlerinde daha detaylı bir genomik analiz yapılarak CDDO-Me'nin her iki farklı hücre tipindeki etkilerinin farklı olmasının arkasında yatan sebepler bulunabilir. Sonuç olarak, meme kanseri hücrelerinde CDDO-Me'nin antitümöral etkinliğini gösterdiğimiz bu *in vitro* çalışma, gelecekteki klinik faz çalışmalarına destek olup rehberlik edebilir.

Teşekkür

Bu çalışma Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2014-69). Tüm yazarlar bu makalenin tüm içeriğinin sorumluluğunu kabul etmiş ve gönderimini onaylamıştır. Çalışmanın tüm aşamalarında yazarların her biri katkıda bulunmuştur.

Kaynakça

- [1] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2010;363(20):1938-48.
- [2] Uray IP, Brown PH. Chemoprevention of hormone receptor-negative breast cancer: new approaches needed. Recent Results Cancer Res 2011;188:147-62.
- [3] DeSantis C, Howlader N, Cronin KA, Jemal A. Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20 (5):733-9.
- [4] Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feurer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356:1670-4.
- [5] Cuzick J, DeCensi A, Arun B, Brown PH, Castiglione M, Dunn B, et al. Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement. Lancet Oncol 2011;12:496-503.

- [6] Brown PH, Subbaramaiah K, Salmon AP, Baker R, Newman RA, Yang P, et al. Combination chemoprevention of HER2/neu-induced breast cancer using a cyclooxygenase-2 inhibitor and a retinoid X receptor-selective retinoid. *Cancer Prev Res [Phila]* 2008;1 (3):208-14.
- [7] Borella R, Forti L, Gibellini L, De Gaetano A, De Biasi, Nasi M, et al. Synthesis and anticancer activity of CDDO and CDDO-Me, two derivatives of natural triterpenoids. *Molecules* 2019; 24:4097-117.
- [8] Zhao Y, Huo M, Xu Z, Wang Y, Huang L. Nanoparticle delivery of CDDO-Me remodels the tumor microenvironment and enhances vaccine therapy for melanoma. *Biomaterials* 2015;68:54-66.
- [9] Ball MS, Shipman EP, Kim H, Liby KT, Pioli PA. CDDO-Me redirects activation of breast tumor associated macrophages. *PLoS One* 2016;11:e0149600.
- [10] Wang XY, Zhang XH, Peng L, Liu Z, Yang YX, He ZX, et al. Bardoxolone methyl [CDDO-Me or RTA402] induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR and p38 MAPK/Erk1/2 signaling pathways in K562 cells. *Am J Transl Res* 2017; 9 (10):4652-72.
- [11] Khurana N, Chandra PK, Kim H, Abdel-Mageed AB, Mondal D, Sikka SC. Bardoxolone-Methyl [CDDO-Me] suppresses androgen receptor and its splice-variant ar-v7 and enhances efficacy of enzalutamide in prostate cancer cells. *Antioxidants [Basel]* 2020; 9:68-86.
- [12] Konopleva M, Contractor R, Kurinna SM, Chen W, Andreeff M, Ruvolo P. The novel triterpenoid CDDO-Me suppresses MAPK pathways and promotes p38 activation in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2005; 19:1350-4.
- [13] Lapillonne H, Konopleva M, Tsao T, Gold D, McQueen T, Sutherland RL, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by a novel synthetic triterpenoid 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid induces growth arrest and apoptosis in breast cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63:5926-39.
- [14] Lewis JH, Jadoul M, Block GA, Chin MP, Ferguson DA, Goldsberry A, et al. Effects of bardoxolone methyl on hepatic enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 CKD. *Clin Transl Sci* 2021; 14:299-309.
- [15] Ball MS, Bhandari R, Torres GM, Martyanov V, ElTanbouly MA, Archambaut K, et al. CDDO-Me alters the tumor microenvironment in estrogen receptor negative breast cancer. *Sci Rep* 2020;10:6560-70.
- [16] Kanda H, Yamawaki K. Bardoxolone methyl: drug development for diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24:857-64.
- [17] Duan Z, Ames RY, Ryan M, Hornicek FJ, Mankin H, Seiden MV, et al. CDDO-Me, a synthetic triterpenoid, inhibits expression of IL-6 and Stat3 phosphorylation in multi-drug resistant ovarian cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63 (4):681-9.
- [18] Hermann C, Lang S, Popp T, Hafner S, Steinritz D, Rump A, et al. Bardoxolone-Methyl [CDDO-Me] impairs tumor growth and induces radiosensitization of oral squamous cell carcinoma cells. *Front Pharmacol* 2020; 11:607580.
- [19] Deeb D, Gao X, Liu YB, Gautam S. Inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis by CDDO-Me in pancreatic cancer cells is ROS-dependent. *J Exp Ther Oncol* 2012; 10 (1):51-64.
- [20] Gao X, Deeb D, Liu P, Liu Y, Arbab-Ali S, Dulchavsky SA, et al. Role of reactive oxygen species [ROS] in CDDO-Me-mediated growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells. *J Exp Ther Oncol* 2011; 9 (2):119-27.
- [21] Tran K, Risingsong R, Royce D, Williams CR, Sporn MB, Liby K. The synthetic triterpenoid CDDO-methyl ester delays estrogen receptor-negative mammary carcinogenesis in polyoma middle T mice. *Cancer Prev Res [Phila]* 2012; 5 (5):726-34.
- [22] Liby K, Risingsong R, Royce DB, Williams CR, Yore MM, Honda T, et al. Prevention and treatment of experimental estrogen receptor-negative mammary carcinogenesis by the synthetic triterpenoid CDDO-methyl Ester and the rexinoid LG100268. *Clin Cancer Res* 2008;14:4556-63.

- [23] Hyer ML, Croxton R, Krajewska M, Krajewski S, Kress CL, Lu M, et al. Synthetic triterpenoids cooperate with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand to induce apoptosis of breast cancer cells. *Cancer Res* 2005;65:4799-808.
- [24] Ling X, Konopleva M, Zeng Z, Ruvolo V, Stephens LC, Schober W, et al. The novel triterpenoid C-28 methyl ester of 2-cyano-3, 12-dioxolen-1, 9-dien-28-oic acid inhibits metastatic murine breast tumor growth through inactivation of STAT3 signaling. *Cancer Res* 2007;67:4210-8.
- [25] Kim EH, Deng CX, Sporn MB, Liby KT. CDDO-imidazolide induces DNA damage, G2/M arrest and apoptosis in BRCA1-mutated breast cancer cells. *Cancer Prev Res [Phila]* 2011;4:425-34.
- [26] Jeong SA, Kim IY, Lee AR, Yoon MJ, Cho H, Lee JS, et al. Ca²⁺ influx-mediated dilation of the endoplasmic reticulum and c-FLIPL downregulation trigger CDDO-Me-induced apoptosis in breast cancer cells. *Oncotarget* 2015;6:21173-92.
- [27] Radushev D. GraphPad Prism Software v5.02. San Diego, CA, USA. 2008.
- [28] Lee SH, Lee JK, Jin SM, Lee KC, Sohn JH, Chae SW, et al. Expression of cell-cycle regulators [cyclin D1, cyclin E, p27kip1, p57kip2] in papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142, 332-337.
- [29] Sessa F, Bonato M, Bisoni D, Ranzani GN, Capella C. Ki-ras and p53 gene mutations in pancreatic ductal carcinoma: a relationship with tumor phenotype and survival. *Eur J Histochem* 1998;42:67-76.
- [30] Konopleva M, Zhang W, Shi YX, McQueen T, Tsao T, Abdelrahim M, et al. Synthetic triterpenoid 2-cyano-3,12-dioxoleana-1,9-dien-28-oic acid induces growth arrest in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5:317-28.

Anatomical Examination of The Ligamentum Cruciatum Posterior in Human Fetus

İnsan Fetuserinde Ligamentum Cruciatum Posterior'un Anatomik İncelemesi

Şule GÜNGÖRER^{1*}, Mustafa BÜYÜKMUMCU², Duygu AKIN SAYGIN³,

Anıl Didem AYDIN KABAĞCI³, Emine CİHAN⁴

¹Süleyman Demirel University, Atayalvaç Vocational School of Health Sciences, Therapy and Rehabilitation Department
Physiotherapy Program, Isparta, Turkey

²Bezmiâlem Vakıf University, Faculty of Medicine Department of Basic Medical Sciences Anatomy, Istanbul, Turkey

³Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Department of Basic Medical Sciences Anatomy, Konya, Turkey

⁴Selçuk University Vocational School of Health Sciences, Department of Therapy and Rehabilitation, Physiotherapy Program,
Konya, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the presence, differentiation and morphological features of the anterolateral band (ALB) and posteromedial bands (PMB) of the ligamentum cruciatum posterior (PCL) in human fetuses and to map PCL.

Materials and Methods: The study was carried out on 40 fetal knees with gestational ages ranging from 13 to 25 weeks of gestation without any external pathology or anomaly. ALB and PMB distinction was made when the knees were in full flexion position, and morphometric measurements of origo and insertio, mid width and length of PCL, ALB and PMB were made. Data were analyzed with both descriptive and quantitative statistical methods.

Results: When the right and left side parameters were evaluated in all fetuses in the measurements of ALB, it was determined that there was a significant difference in the proximal width measurement of ALB ($p < 0.05$). There was a strong correlation between right and left sides of PCL, distal width ($r = 0.668$; $p = 0.001$), proximal width ($r = 0.849$; $p < 0.001$) and length measurements ($r = 0.795$; $p < 0.001$). A strong correlation was found between the right and left sides and the proximal width of the ALB ($r = 0.758$; $p < 0.001$), midpoint width ($r = 0.832$; $p < 0.001$) and length ($r = 0.691$; $p = 0.001$) measurements ($p = 0.001$). In addition, a strong correlation was found between the measurements of the proximal width ($r = 0.645$; $p = 0.005$) and length ($r = 0.675$; $p = 0.001$) of the PMB between the right and left sides.

Conclusion: A broad mapping was obtained about the characteristics of PCL and its bands in the fetal period.

Keywords: Ligamentum Cruciatum Posterior, Anterolateral Band, Posteromedial Band, Knee Joint, Fetus

Alınış / Received: 25.03.2022 Kabul / Accepted: 24.05.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı insan fetüslerinde ligamentum cruciatum posterior (PCL) anterolateral bant (ALB) ve posteromedial bantlarının (PMB) varlığını, ayrımını ve morfolojik özelliklerini belirlemek ve PCL'nin haritalamasını yapmaktır.

Materyal ve Yöntemler: Çalışma gestasyonel yaşları 13-25 gebelik haftası arasında değişen, harici patolojisi ve anomalisi olmayan 40 fetal diz üzerinde gerçekleştirildi. Dizler tam fleksiyon pozisyonunda iken ALB ve PMB ayrımı yapılarak; PCL, ALB ve PMB'in origo ve insertioları, orta genişlikleri ve uzunluklarının morфометrik ölçümleri yapıldı. Veriler hem tanımlayıcı hem de nicel istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: ALB'ye ait ölçümlerde sağ ve sol taraf parametreleri tüm fetüslerde değerlendirildiğinde ALB'nin proksimal genişlik ölçümünde anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p<0.05$). PCL'nin sağ ve sol taraflar arasında; distal genişlik ($r=0,668$; $p=0,001$), proksimal genişlik ($r=0,849$; $p<0.001$) ve uzunluk ölçümleri ($r=0,795$; $p<0.001$) arasında güçlü bir korelasyon saptandı. Sağ ve sol taraflar arasında, ALB'nin proksimal genişliği ($r=0,758$; $p<0,001$), orta nokta genişliği ($r=0,832$; $p<0,001$) ve uzunluk ($r=0,691$; $p=0,001$) dahil tüm ALB ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon bulundu ($p=0,001$). Ayrıca sağ ve sol taraflar arasında PMB'nin proksimal genişliği ($r=0,645$; $p=0,005$) ve uzunluk ($r=0,675$; $p=0,001$) ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon saptandı.

Sonuç: Fetal dönemde PCL'nin ve bantlarının özellikleri hakkında geniş bir haritalama elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ligamentum Cruciatum Posterior, Anterolateral Band, Posteromedial Band, Diz Eklemi, Fetus



1. Introduction

The ligamentum cruciatum posterior (PCL) originates from the area intercondylaris posterior in the tibia and posterior horn of the meniscus lateralis, and extends and attaches to the anterior part of the outer surface of the medial condylus in the femur [1–4]. PCL is the structure that stabilizes the femur, especially when weight is placed on the flexed knee (climbing stairs, going uphill). Its primary function is to resist the posterior translation of the tibia on the femur, and its secondary role is to limit external varus and valgus rotations [1]. It prevents excessive flexion of the knee [5]. The PCL consists of two independent bundles that function in a common relationship to fulfill its role in providing resistance to posterior tibial translation relative to the femur. These bundles are named as anterolateral band (ALB) and posteromedial band (PMB) according to the attachment site in the femur. ALB has a more vertical orientation compared to PMB [6]. ALB is stretched in flexion, while PMB is stretched in extension. In addition, ALB has a relatively larger role in restricting translation throughout flexion, while PMB resists internal rotation at flexion angles greater than 90 degrees [7].

PCL injuries are relatively rare, especially in the pediatric population. However, due to their asymptomatic nature, PCL tears may be more common than previously thought [8]. Today, isolated PCL injuries account for 3% to 16% of all knee injuries [9]. 45% of these injuries are caused by traffic accidents and 40% by sportive activities. Football and ski sports have the highest incidence of sports injuries [10]. The most common isolated injury mechanisms are PCL injuries that develop after direct posterior displacement of the tibia in a 90° flexed knee. 84-95% of the loads in this position are met by the PCL. Rarely, PCL ruptures caused by excessive hyperflexion loads have been reported [11].

PCL, one of the primary ligaments forming the knee central complex, has been studied in detail recently. Most studies of PCL have been conducted in adults and mostly involve the elderly due to the availability of anatomical samples [11-16]. Therefore, information on the anatomy of PCL in young patients is limited, and there is little data, particularly on the fetal presence of the ALB and PMB parts of PCL [17,18]. Obtaining the normal values of the parameters related to the fetus in fetal development according to the gestational age is of great importance. Each community determines its own normal values for its populations, thus obtaining the fetal growth curve.

In the light of this information, the main purpose of the study is to evaluate PCL from the fetal period and to determine the detailed morphological features of PMB and ALB.

2. Material and Method

This study was approved by the local ethics committee (decision number: 2015/195) and all study procedures were performed in September-December 2015 in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki. This study was conducted on the 40 knees of a total of 20 aborted fetuses, 11 (55%) male and 9 (45%) female, with no external pathology or anomaly, aged between 13-25 weeks of gestation (assuming the fertilization time to start) in the fetus collection created in the Necmettin Erbakan University Anatomy Department. Fetuses were fixed in 10% formalin solution by immersion method.

In the study, dissections of the bilateral knee regions of all fetuses were performed in such a way that the places to be measured were clearly visible. The widths and lengths of the origo (attachments in the femur) and insertio (attachments in the tibia) of the ALB and PMB parts of the PCL were measured using microdissection instruments, 0.01mm precision digital caliper (Stainless hardened), surgical microscope (Karl Kaps SOM 62, Germany), measurement module and photographs were taken using the camera (Canon D1000) (Figure 1-3).

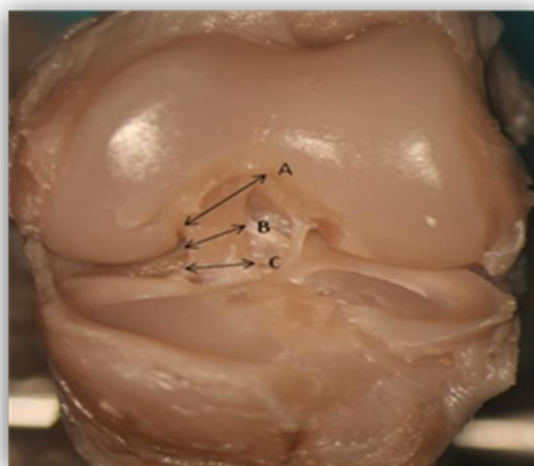


Figure 1. Proximal, midpoint and distal width measurements of the left posterior cruciate ligament on a 14-week old male fetus. (A: Proximal width of the PCL, B: Midpoint width of the PCL, C: Distal width of the PCL)

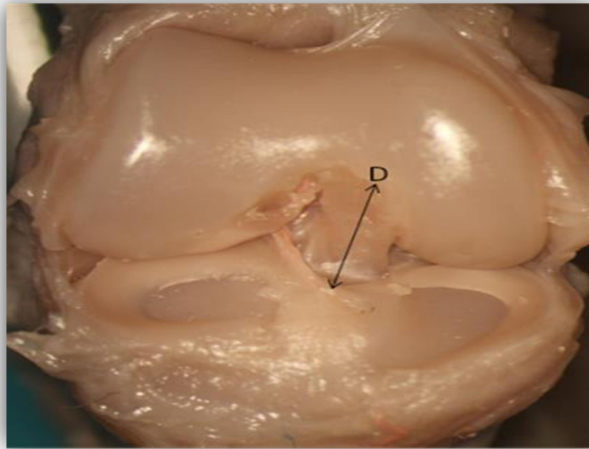


Figure 2. Length measurements of the right posterior cruciate ligament on a 14-week old male fetus. (D: PCL length).

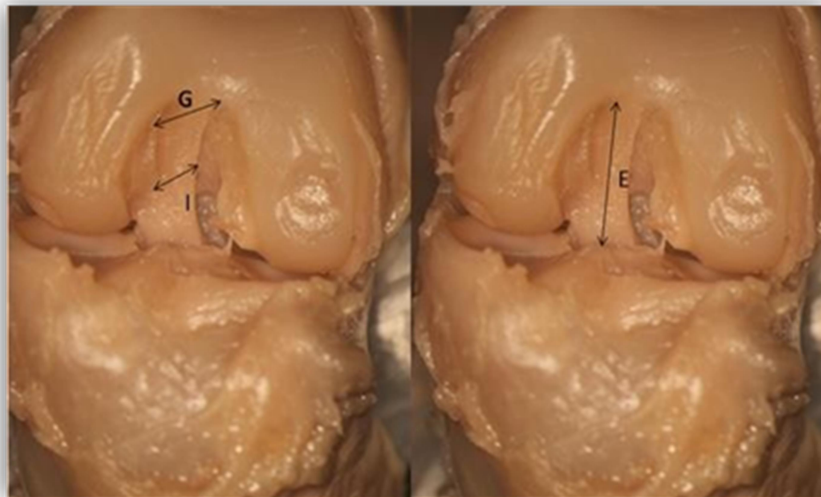


Figure 3. Proximal width (G), midpoint width (I) and length (E) of the ALB on a 22-week old male fetus. (G: Proximal width of the ALB, I: Midpoint width of the ALB, E: ALB length)

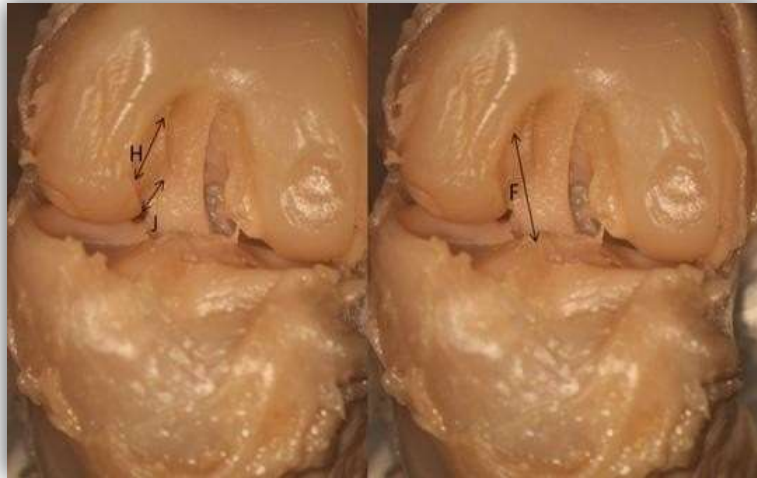


Figure 4. Proximal width (H), midpoint width (J) and length (F) of the PMB on a 22-week old male fetus.
 (H: Proximal width of the PMB, J: Midpoint width of the PMB, F: PMB length)

In order to minimize the error that may occur in the measurements, PCL measurements were made by the same person and the averages of the obtained data were taken. The arithmetic mean and standard deviations of the parameters in the second trimester were determined by using the SPSS 21.0 statistical program (IBM-Statistics software, USA) with the help of the data obtained from the fetuses. Student-t test was used to compare parametric data between genders and parties. Significance level was accepted as $p < 0.05$. The reference intervals determined by the correlation coefficient Cohen(1988), were taken. The direction of correlation was determined as negative and positive, and the correlation coefficient was defined as low between $r = 0.10 - 0.29$, moderate between $r = 0.30 - 0.49$, and high between $r = 0.50 - 1$ [19].

3. Results

In our study, the proximal widths of PCL, ALB and PMB were measured as 2.75 ± 0.95 mm, 1.70 ± 0.52 mm, 1.52 ± 1.13 mm on the right side and 2.94 ± 0.79 mm, 1.88 ± 0.48 mm, 1.50 ± 0.68 mm on the left side on average. The mean point widths of PCL, ALB and PMB on the right side were measured on average as 1.57 ± 0.76 mm, 0.98 ± 0.32 mm, 1.01 ± 0.32 mm and 1.56 ± 0.40 mm, 0.98 ± 0.32 mm and 0.90 ± 0.25 mm on the left side, respectively. The mean lengths of PCL, ALB and PMB were measured as 5.13 ± 1.46 mm, 4.90 ± 1.30 mm, 4.70 ± 1.38 mm on the right side and 5.19 ± 1.53 mm, 5.32 ± 1.48 mm and 4.83 ± 1.50 mm on the left side, respectively (Table 1)

Table 1: According to all and gender fetus maximum (max), minimum (min), mean values and standard deviations (Mean±SD) of parameters (mm).

P	All fetuses				Male				Female				p
	n	Min	Max	Mean±SD	n	Max.	Min.	Mean±SD	n	Max.	Min.	Mean±SD	
rPCLpw	40	1.29	5.52	2.75±0.95	22	5.52	1.29	2.74±1.14	18	3.82	1.55	2.76±0.71	0.095
IPCLpw	40	1.75	4.64	2.94±0.79	22	4.64	1.97	3.03±0.91	18	3.82	1.75	2.84±0.66	0.006
rPCLmw	40	0.72	4.35	1.57±0.76	22	4.35	1.02	1.69±0.96	18	1.95	0.72	1.43±0.40	0.044
IPCLmw	40	0.96	2.31	1.56±0.40	22	2.31	1.02	1.60±0.45	18	2.09	0.96	1.51±0.35	0.064
rPCLdw	40	0.83	2.94	1.58±0.51	22	2.94	1.04	1.60±0.56	18	2.15	0.83	1.56±0.46	0.083
IPCLdw	40	0.97	5.12	1.84±0.88	22	2.49	1.15	1.71±0.50	18	5.12	0.97	2.00±1.22	0.053
rPCLI	40	2.48	7.64	5.13±1.46	22	7.35	2.96	5.32±1.50	18	7.64	2.48	4.91±1.46	0.054
IPCLI	40	2.07	9.21	5.19±1.53	22	7.67	2.97	5.25±1.25	18	9.21	2.07	5.11±1.89	0.085
rALBpw	34	0.74	2.73	1.70±0.52	18	2.41	0.74	1.54±0.57	16	2.73	1.3	1.87±0.43	0.019
IALBpw	34	1.1	2.73	1.88±0.48	18	2.65	1.1	1.80±0.54	16	2.73	1.37	1.97±0.43	0.047
rALBmw	34	0.58	1.66	0.98±0.32	18	1.66	0.67	1.05±0.37	16	1.23	0.58	0.90±0.25	0.035
IALBmw	34	0.61	1.54	0.92±0.24	18	1.54	0.67	0.99±0.29	16	1.14	0.61	0.85±0.15	0.021
rALBI	40	2.5	7.99	4.90±1.30	22	7.99	3.16	4.94±1.48	18	5.91	2.5	4.87±1.14	0.009
IALBI	40	3	9.7	5.32±1.48	22	7.76	3	5.25±1.32	18	9.7	3.54	5.41±1.74	0.082
rPMBpw	34	0.76	5.52	1.52±1.13	18	5.52	0.76	1.79±1.47	16	2.3	0.8	1.22±0.52	0.003
IPMBpw	34	0.76	3.03	1.50±0.68	18	3.03	0.76	1.67±0.77	16	2.12	0.83	1.30±0.53	0.026
rPMBmw	32	0.48	1.71	1.01±0.32	16	1.71	0.48	1.10±0.37	16	1.34	0.53	0.91±0.26	0.025
IPMBmw	32	0.48	1.34	0.90±0.25	16	1.3	0.48	0.89±0.24	16	1.34	0.53	0.91±0.27	0.088
rPMBI	40	2.48	7.86	4.70±1.38	22	7.86	2.62	4.79±1.60	18	6.21	2.48	4.59±1.15	0.074
IPMBI	40	2.95	9.51	4.83±1.50	22	7.52	2.95	4.72±1.22	18	9.51	3.2	4.97±1.86	0.073

(n: total number of knees, min.: Minimum, max. Maximum.; Mean±SD: mean±standard deviation, (rPCLpw: right posterior cruciate ligament of proximal width, IPCLpw:left posterior cruciate ligament of proximal width, rPCLdw: right posterior cruciate ligament of distal width, IPCLdw:left posterior cruciate ligament of distal width, rPCLmw:right posterior cruciate ligament of midpoint width, IPCLmw: left posterior cruciate ligament of midpoint width, rPCLI:right posterior cruciate ligament of length, IPCLI: left posterior cruciate ligament of length, rALBpw: right anterolateral band of proximal width, IALBpw:left anterolateral band of proximal width, rALBmw: right anterolateral band of midpoint width, IALBmw: left anterolateral band of midpoint width, rALBI:right anterolateral band of length, IALBI:left anterolateral band of length, rPMBpw: right posteromedial band of proximal width, IPMBpw: left posteromedial band of proximal width, rPMBmw: right posteromedial band of midpoint width, IPMBmw: left posteromedial band of midpoint width, rPMBI: right posteromedial band of length, IPMBI: left posteromedial band of length, (p<0.05))

The means and standard deviations of the measurements were determined. When comparing the length and width parameters of PCL, ALB and PMB, there was no statistically significant difference between the genders ($p>0.05$) (Table 1).

When the right and left side parameters of PCL and PMB measurements were compared in all fetuses, there was no statistically significant difference between the sides, but when the right and left side parameters were evaluated in all fetuses in ALB measurements, there was a significant difference in the proximal width measurement of ALB ($p>0.05$) (Table 2).

When the right and left side parameters of PCL, PMB and ALB measurements were compared separately in female and male fetuses, no statistically significant difference was found between the parties ($p<0.05$) (Table 2)

Table 2. P values of parameters on the left, right sides and without sex discrimination.

Parameters	All fetuses	Male	Female
rPCLpw - IPCLpw	0.106	0.144	0.540
rPCLdw - IPCLdw	0.921	0.679	0.573
rPCLmw - IPCLmw	0.165	0.382	0.272
rPCLI - IPCLI	0.797	0.803	0.598
rALBpw - IALBpw	0.046	0.131	0.113
rALBmw - IALBmw	0.211	0.395	0.403
rALBI - IALBI	0.107	0.192	0.301
rPMBpw - IPMBpw	0.915	0.777	0.330
rPMBmw - IPMBmw	0.151	0.138	0.975
rPMBI - IPMBI	0.628	0.771	0.468

(rPCLpw: right posterior cruciate ligament of proximal width, IPCLpw:left posterior cruciate ligament of proximal width, rPCLdw: right posterior cruciate ligament of distal width, IPCLdw:left posterior cruciate ligament of distal width, rPCLmw:right posterior cruciate ligament of midpoint width, IPCLmw: left posterior cruciate ligament of midpoint width, rPCLI:right posterior cruciate ligament of length, IPCLI: left posterior cruciate ligament of length, rALBpw: right anterolateralband of proximal width, IALBpw:left anterolateral band of proximal width, rALBmw: right anterolateral band of midpoint width, IALBmw: left anterolateral band of midpoint width, rALBI:right anterolateral band of length, IALBI:left anterolateral band of length, rPMBpw: right posteromedial band of proximal width, IPMBpw: left posteromedial band of proximal width, rPMBmw: right posteromedial band of midpoint width, IPMBmw: left posteromedial band of midpoint width, rPMBI: right posteromedial band of length, IPMBI: left posteromedial band of length)

A strong correlation was found between distal width ($r=0.668$; $p=0.001$), proximal width ($r=0.849$; $p<0.001$) and length measurements ($r=0.795$; $p<0.001$) for the right and left sides of the PLC. A weak correlation was found between the right and left sides in terms of midpoint width measurements of PCL($r=0.454$; $p=0.044$) (Table 3).

A strong correlation ($p<0.001$) was found between proximal width ($r=0.758$; $p<0.001$), midpoint width ($r=0.832$; $p<0.001$) and length measurements ($r=0.691$; $p=0.001$) of ALB in all measurements of ALB for right and left sides (Table 3). In addition, a strong correlation was found between the measurements of the proximal width ($r=0.645$; $p=0.005$) and length ($r=0.675$; $p=0.001$) of the PMB for the right and left sides (Table 3).

Table 3. Correlation between all parameters.

	rPCLpw	IsPCLpw	rPCLdw	IPCLdw	rPCLmw	IPCLmw	rPCLu	LPCLu	rALBpw	IALBpw	rALBmw	IALBmw	rALBu	IALBu	rPMBpw	IPMBpw	rPMBmw	IPMBmw	rPMBu	IPMBu	
IPMBu	r	0.431	0.594**	0.245	0.535*	0.497*	-0.030	0.760**	0.923**	0.298	0.445	0.439	0.400	0.583**	0.950**	0.327	0.557*	0.335	0.247	0.675**	1
	P	0.058	0.006	0.298	0.015	0.026	0.901	0.000	0.000	0.245	0.073	0.078	0.111	0.007	0.000	0.200	0.020	0.205	0.356	0.001	
rPMBu	r	0.811**	0.846**	0.586**	0.560*	0.743**	0.459*	0.896**	0.637**	0.243	0.581*	0.683**	0.542*	0.892**	0.747**	0.591*	0.727**	0.491	0.412		1
	P	0.000	0.000	0.007	0.010	0.000	0.042	0.000	0.003	0.347	0.015	0.003	0.025	0.000	0.000	0.013	0.001	0.053	0.112		
IPMBmw	r	0.489	0.503*	0.385	0.390	0.652**	0.400	0.428	0.307	0.482	0.574*	0.595*	0.401	0.593*	0.446	0.219	0.337	0.574*		1	
	P	0.055	0.047	0.141	0.135	0.006	0.124	0.098	0.247	0.059	0.020	0.015	0.124	0.016	0.083	0.414	0.201	0.020			
rPMBmw	r	0.625**	0.629**	0.669**	0.647**	0.782**	0.287	0.559*	0.412	-0.082	0.376	0.583*	0.611*	0.460	0.501*	0.696**	0.529*			1	
	P	0.010	0.009	0.005	0.007	0.000	0.280	0.024	0.113	0.764	0.151	0.018	0.012	0.073	0.048	0.003	0.035				
IPMBpw	r	0.526*	0.748**	0.534*	0.651**	0.489*	0.160	0.867**	0.564*	0.211	0.463	0.672**	0.739**	0.572*	0.636**	0.645**				1	
	P	0.030	0.001	0.027	0.005	0.046	0.538	0.000	0.018	0.417	0.061	0.003	0.001	0.016	0.006	0.005					
rPMBpw	r	0.797**	0.675**	0.902**	0.702**	0.766**	0.179	0.629**	0.362	-0.260	0.233	0.606**	0.508*	0.437	0.425					1	
	P	0.000	0.003	0.000	0.002	0.000	0.493	0.007	0.153	0.313	0.369	0.010	0.037	0.080	0.089						
IALBI	r	0.570**	0.709**	0.358	0.566**	0.634**	0.116	0.833**	0.921**	0.309	0.547*	0.590*	0.464	0.691**						1	
	P	0.009	0.000	0.121	0.009	0.003	0.627	0.000	0.000	0.228	0.023	0.013	0.061	0.001							
rALBI	r	0.795**	0.857**	0.530*	0.396	0.756**	0.338	0.860**	0.641**	0.353	0.711**	0.660**	0.419							1	
	P	0.000	0.000	0.016	0.084	0.000	0.145	0.000	0.002	0.164	0.001	0.004	0.094								
IALBmw	r	0.326	0.521*	0.555*	0.624**	0.473	0.260	0.651**	0.367	0.265	0.489*	0.832**								1	
	P	0.202	0.032	0.021	0.007	0.055	0.313	0.005	0.147	0.304	0.046	0.000									
rALBmw	r	0.593*	0.673**	0.717**	0.643**	0.744**	0.390	0.681**	0.427	0.220	0.563*									1	
	P	0.012	0.003	0.001	0.005	0.001	0.122	0.003	0.088	0.395	0.019										
IALBpw	r	0.486*	0.686**	0.359	0.442	0.540*	0.148	0.670**	0.527*	0.758**										1	
	P	0.048	0.002	0.156	0.075	0.025	0.571	0.003	0.030	0.000											
rALBpw	r	0.038	0.214	-0.122	0.264	0.113	0.108	0.326	0.326											1	
	P	0.884	0.409	0.640	0.305	0.665	0.681	0.201	0.202												
IPCLI	r	0.490*	0.654**	0.271	0.544*	0.522*	-0.211	0.795**												1	
	P	0.028	0.002	0.248	0.013	0.018	0.372	0.000													
rPCLI	r	0.755**	0.861**	0.551*	0.568**	0.709**	0.234													1	
	P	0.000	0.000	0.012	0.009	0.000	0.320														
IPCLmw	r	0.417	0.255	0.367	0.245	0.454*														1	
	P	0.067	0.278	0.112	0.299	0.044															
rPCLmw	r	0.911**	0.814**	0.871**	0.675**															1	
	P	0.000	0.000	0.000	0.001																
IPCLdw	r	0.573**	0.565**	0.668**																1	
	P	0.008	0.009	0.001																	
rPCLdw	r	0.838**	0.716**																	1	
	P	0.000	0.000																		
IPCLpw	r	0.849**																		1	
	P	0.000																			
rPCLpw	r																			1	
	P																				

(rPCLpw: right posterior cruciate ligament of proximal width, IPCLpw:left posterior cruciate ligament of proximal width, rPCLdw: right posterior cruciate ligament of distal width, IPCLdw:left posterior cruciate ligament of distal width, rPCLmw:right posterior cruciate ligament of midpoint width, IPCLmw: left posterior cruciate ligament of midpoint width, rPCLl:right posterior cruciate ligament of length, IPCLl: left posterior cruciate ligament of length, rALBpw: right anterolateral band of proximal width, IALBpw:left anterolateral band of proximal width, rALBmw: right anterolateral band of midpoint width, IALBmw: left anterolateral band of midpoint width, rALBl:right anterolateral band of length, IALBl:left anterolateral band of length, rPMBpw: right posteromedial band of proximal width, IPMBpw: left posteromedial band of proximal width, rPMBmw: right posteromedial band of midpoint width, IPMBmw: left posteromedial band of midpoint width, rPMBl: right posteromedial band of length, IPMBl: left posteromedial band of length, *: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)).

4. Discussion and Conclusion

In recent years, studies on PCL in adults have taken a large place in the literature. It was observed that mostly in adult cadaver studies, the femoral and tibial adhesion areas, the relationship of ALB and PMB to the surrounding structures, and the biomechanics of PCL were examined. However, within the framework of different approaches to PCL reconstruction, studies have been conducted on cadavers and patients with the help of preoperative and intraoperative radiological devices (4,20–26). At the same time, there are many cases of ACL ruptures in adults and children, isolated or with PCL, in the literature. Isolated PCL ruptures are extremely rare. PCL ruptures in adults are in the form of rupture of the bundle at the midline with a rate of 22%, while the remainder are avulsions from the bone. In children, midline rupture is rare and injuries are usually osteochondral or cartilaginous avulsion causing laxity. Even physical tests (eg, posterior drawer test) are often negative [27,28]. While the method of reconstruction in surgery gives rapid and positive results, it is controversial because it can damage growth plates in children [29].

While Ugutmen et al (2006) reported a case of pediatric PCL in the form of tibial avulsion, they recommend open surgery and screwing technique in such cases [30]. Sorensen et al (2017) consider single-bundle sparing surgery for symptomatic PCL in 6 children with a mean age of 9 years [31]. In another study examining cases of midline PCL tears in 3 children, they recommended iliotibial band-derived surgery [32].

Literature studies generally suggest that intact PCL is a general determinant of ACL graft size. Therefore, although isolated injury is rare, the size of an intact ligament has an importance in determining the graft size for frequently injured ACL. In the imaging study performed on 758 children aged 5-18 years, Heath et al. (2022) formulated that the thickness of the ACL in the coronal plane was 0.16 times and plus 6.23 (mm) of the thickness of the PCL in the coronal plane, and the thickness in the sagittal plane was 0.53 times and plus 5.85 (mm) of the thickness of the PCL in the same plane. They also calculated that the ACL/PCL height ratio increased with age [33]. In their study, Kim et al (2021) examined the relationship between PCL and ACL dimensions in 400 children aged 13-18 years. They found a positive correlation between ACL/PCL lengths, midline thicknesses, and insertion thicknesses. Ligament thicknesses and lengths increased with age [34]. Studies have linked the development of PCL dimensions to age during skeletal development [35]. In spite of the limitation of the fetal group used in our study to the second trimester, it was found that the width and length of the anterolateral and posteromedial bands of PCL at different points and PCL increased in direct proportion to age.

Knowing the developmental stages of PCL is important in terms of reconstruction surgeries in isolated injuries of PCL. In pediatric cases, surgeons can achieve maximum clinical results with minimum damage by knowing the average size of the bundles of this complex structure. In addition, the literature has suggested that PCL dimensions are a model for ACL grafts. In the growing knowledge of anatomy regarding the function of the knee joint, there are limited studies of PCL in the fetal period. For this reason, we think that it would be useful to know the developmental stages of PCL, especially in immature knees. Since our study is a rare study that examines the development of PCL from the mother's womb and detailed morphometric measurements of PCL during the fetal period are made, we think that it may shed light on future studies in this area.

As a result, the findings of our study will provide a better understanding of the anatomy of the PCL from the fetal period to adulthood. It will also contribute to increasing the success of future pediatric PCL reconstructions and minimizing iatrogenic risks by emphasizing the characterization of PCL.

Acknowledgment

Financial support: This research was supported by Necmettin Erbakan University Scientific Research Projects Coordinatorship with project number 161318002.

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

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. Logterman SL, Wydra FB, Frank RM. Posterior cruciate ligament: anatomy and biomechanics. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2018;11(3):510–4.
2. Mejia EA, Noyes FR, Grood ES. Posterior Cruciate Ligament Femoral Insertion Site Characteristics: Importance for Reconstructive Procedures. *Am J Sports Med*. 2002 Sep 1;30(5):643–51.
3. Matava MJ, Ellis E, Gruber B. Surgical treatment of posterior cruciate ligament tears: an evolving technique. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2009;17(7):435–46.
4. Makris CA, Georgoulis AD, Papageorgiou CD, Moebius UG, Soucacos PN. Posterior cruciate ligament architecture: evaluation under microsurgical dissection. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2000;16(6):627–32.
5. Harner CD, Giffin JR, Vogrin TM, Woo SLY. Anatomy and biomechanics of the posterior cruciate ligament and posterolateral corner. *Operative techniques in sports medicine*. 2001;9(2):39–46.
6. Lynch TB, Chahla J, Nuelle CW. Anatomy and Biomechanics of the Posterior Cruciate Ligament. *J Knee Surg*. 2021 Apr;34(5):499–508.
7. Chahla J, Williams BT, LaPrade RF. Posterior Cruciate Ligament. *Arthroscopy*. 2020 Feb;36(2):333–5.
8. Schmidt EC, Chin M, Aoyama JT, Ganley TJ, Shea KG, Hast MW. Mechanical and Microstructural Properties of Native Pediatric Posterior Cruciate and Collateral Ligaments. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2019;7(2):2325967118824400.
9. Malempati C, Felder J, Elliott M, Brunkhorst J, Miller M, Johnson DL. Current arthroscopic concepts in repairing posterior cruciate ligament tibial-sided avulsions. *Orthopedics*. 2015;38(9):563–9.
10. Schulz MS, Russe K, Weiler A, Eichhorn HJ, Strobel MJ. Epidemiology of posterior cruciate ligament injuries. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2003;123(4):186–91.
11. LaPrade CM, Civitaresse DM, Rasmussen MT, LaPrade RF. Emerging updates on the posterior cruciate ligament: a review of the current literature. *The American journal of sports medicine*. 2015;43(12):3077–92.
12. Anderson CJ, Ziegler CG, Wijdicks CA, Engebretsen L, LaPrade RF. Arthroscopically pertinent anatomy of the anterolateral and posteromedial bundles of the posterior cruciate ligament. *JBJS*. 2012;94(21):1936–45.
13. Lee DY, Kim DH, Park JS, Nam DC, Cho SH, Jeong JH, et al. Systematic review of cadaveric studies on anatomic posterior cruciate ligament reconstruction: the landmarks in anatomic posterior cruciate ligament reconstruction. *Knee surgery & related research*. 2014;26(4):191.
14. Zarychta P. Features extraction in anterior and posterior cruciate ligaments analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2015;46:108–20.

15. Narvy SJ, Pearl M, Vrla M, Yi A, Hatch III GFR. Anatomy of the femoral footprint of the posterior cruciate ligament: a systematic review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2015;31(2):345–54.
16. Acar B, Başarrı K, Armangil M, Binnet MS. One-stage anatomic double bundle anterior and posterior cruciate ligament reconstruction. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Oct 15;7(10):3710–3.
17. Osti M, Tschann P, Künzel KH, Benedetto KP. Anatomic characteristics and radiographic references of the anterolateral and posteromedial bundles of the posterior cruciate ligament. *The American journal of sports medicine*. 2012;40(7):1558–63.
18. Johannsen AM, Anderson CJ, Wijdicks CA, Engebretsen L, LaPrade RF. Radiographic landmarks for tunnel positioning in posterior cruciate ligament reconstructions. *The American journal of sports medicine*. 2013;41(1):35–42.
19. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. New York: Routledge; 1988. 567 p.
20. Amis AA, Bull AMJ, Gupte CM, Hijazi I, Race A, Robinson JR. Biomechanics of the PCL and related structures: posterolateral, posteromedial and meniscomfemoral ligaments. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2003;11(5):271–81.
21. Davies H, Unwin A, Aichroth P. The posterolateral corner of the knee: anatomy, biomechanics and management of injuries. *Injury*. 2004;35(1):68–75.
22. Zaffagnini S, Martelli S, Garcia L, Visani A. Computer analysis of PCL fibres during range of motion. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2004;12(5):420–8.
23. Amis AA, Gupte CM, Bull AMJ, Edwards A. Anatomy of the posterior cruciate ligament and the meniscomfemoral ligaments. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2006;14(3):257–63.
24. Takahashi M, Matsubara T, Doi M, Suzuki D, Nagano A. Anatomical study of the femoral and tibial insertions of the anterolateral and posteromedial bundles of human posterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006 Nov 3;14(11):1055–9.
25. Edwards A, Bull AM, Amis AA. The attachments of the fiber bundles of the posterior cruciate ligament: an anatomic study. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2007;23(3):284–90.
26. Lopes OVJ, Ferretti M, Shen W, Ekdahl M, Smolinski P, Fu FH. Topography of the Femoral Attachment of the Posterior Cruciate Ligament. *JBJS*. 2008 Feb 1;90(2):249–55.
27. MacDonald PB, Black B, Old J, Dyck M, Davidson M. Posterior cruciate ligament injury and posterolateral instability in a 6-year-old child. *The American journal of sports medicine*. 2003;31(1).
28. Shen HC, Yang JJ, Chang JH, Wang SJ. Surgical treatment of injury of the posterior cruciate ligament and posterolateral instability in the knee of a 5-year-old child. *The American Journal of Sports Medicine*. 2007;35(5):831–4.
29. Frank C, Strother R. Isolated posterior cruciate ligament injury in a child: literature review and a case report. *Canadian Journal of Surgery*. 1989;32(5):373–4.
30. Ugutmen E, Sener N, Eren A, Beksac B, Altintas F. Avulsion fracture of the posterior cruciate ligament at the tibial insertion in a child: a case report. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2006;14(4):340–2.
31. Sørensen OG, Faunø P, Christiansen SE, Lind M. Posterior cruciate ligament reconstruction in skeletal immature children. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Dec 1;25(12):3901–5.
32. Kongcharoensombat W, Nakamae A, Adachi N, Deie M, Mohamed A, Sumen Y, et al. Mid-substance tear of the anterior and posterior cruciate ligaments in children: a report of three patients. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2009;17(8):964–7.
33. Heath DM, Nguyen AV, Bullock TS, Ornell SS, Bartush KC, Hogue GD. Intact PCL is a potential predictor of ACL graft size in the skeletally immature knee and other anatomic considerations for ACL reconstruction. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2022;9(1):1–9.

34. Strada NA, Vutescu E, Harrington R, Mojarrad M, Orman S, Evangelista P, et al. Can the Posterior Cruciate Ligament (PCL) Predict Anterior Cruciate Ligament (ACL) Size for Planning During ACL Reconstruction? *Pediatrics*. 2021;147(3_MeetingAbstract):781–2.
35. Kim HK, Laor T, Shire NJ, Bean JA, Dardzinski BJ. Anterior and posterior cruciate ligaments at different patient ages: MR imaging findings. *Radiology*. 2008;247(3):826–35.

Use of Herbal Products and Complementary and Alternative Medicine (CAM) During Pregnancy

Gebelik Döneminde Bitkisel Ürünler ve Tamamlayıcı/Alternatif Tıp (TAT) Kullanım

Aylar KARGAR ^{1*}, Gül KIZILTAN ²

¹ Başkent University, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Ideal nutrition for all stages of pregnancy is so important, and the safety of consuming common foods, herbal products, complementary and alternative medicine (CAM), and nonnutritive substances is questionable. Despite the fact that herbs are entirely natural, not all of them are safe to ingest during pregnancy. Herbs such as ginger and peppermint are well known for being a powerful, safe, and effective remedy for vomiting and nausea during pregnancy. Pre-eclampsia and high blood pressure are among the important complications during pregnancy. Pre-eclampsia could be increased by drinking tea, while high blood pressure could be decreased with garlic consumption in pregnant women. During pregnancy blood glucose levels and glycogen storage are as important as blood pressure. Turmeric controls blood glucose levels, meanwhile red pepper enhances glycogen storage. Interacting with the cytochrome P450 system causes many food-drug interactions. St. John's Wort is one of the commonly used herbs that affects this system and should be taken cautiously in pregnancy. Chamomile should be consumed cautiously as well due to its effects on individuals suffering from coagulation disorders. As a safe herb during breastfeeding, fennel should be consumed wisely in pregnancy. Fennel contains estrogen-like features that affect fetal development and birth weight. As herbal products have varying and ambiguous effects, they should be consumed (as condiments, flavoring in foods or beverages) prudently.

Keywords: : Herbs, Complementary and Alternative Medicine (CAM), Pregnancy

Alınış / Received: 01.11.2021 Kabul / Accepted: 26.04.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



Ö Z E T

İdeal beslenme hamileliğin tüm evrelerinde çok önemlidir. Bununla birlikte, tüketilen tüm yaygın gıdalar, bitkisel ürünler, tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) ve besleyici değeri olmayan maddelerin güvenilirliği tartışılabilir. Bitkiler her ne kadar doğal olsalar da, hamilelik sırasında tüm bitkilerin tüketimi güvenli olmayabilir. Zencefil ve nane gibi bitkiler, hamilelik döneminde en sık dördüncü ile altıncı haftaları arasında görülen gebelik kusma ve bulantıları için güçlü, güvenli ve etkili tedavi olarak tanımlanırlar. Preeklampsi ve yüksek tansiyon önemli gebelik komplikasyonları arasında yer alır. Hamile kadınlarda çay içmek preeklampsi riskini artırabilirken, sarımsak tüketimi ile yüksek tansiyon düşürülebilir. Hamilelik sürecinde kan şekeri seviyesi ve glikojen depolanması en az kan basıncı kadar önem taşımaktadır. Zerdeçal, kan şekeri seviyesini düzenleyip kontrol ederken kırmızı biber vücutta glikojenin depolanmasını artırır. Sitokrom P450 sistemi ile etkileşim, birçok gıda-ilaç etkileşimine yol açar. Bu sistemi etkileyen ve yaygın olarak kullanılan bitkilerden biri olan sarı kantaronun hamilelik döneminde dikkatli alınması gerekir. Hamilelik döneminde tüketiminde ihtiyatlı olunması gereken bir diğer bitki de papatya'dır. Papatya yan etkileri sebebiyle pıhtılaşma bozukluğu olan bireyler tarafından dikkatli tüketilmelidir. Rezene emzirme döneminde güvenli bir bitki olarak tanımlansa da, hamilelikte bilinçli ve akıllıca kullanılmalıdır. Rezene östrojen benzeri özellikler içerdiğinden, hamilelik döneminde fetal gelişimi ve doğum ağırlığını etkileyebilir. Bitkisel ürünler değişken ve belirsiz etkiler gösterebildiği için çöşni, tatlandırıcı veya içecekler olarak dikkatli tüketilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bitkiler, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT), Gebelik



1. Introduction

İdeal nutrition for all stages of pregnancy, including enough amounts of all needed vitamins, minerals, and energy-supplying macronutrients, should begin before conception. During these times, fetuses' developing status depends exclusively on the transfer of substrates from their host, because any other pathways are not possible to obtain in utero [1]. The risk of pregnant women's exposure to pathogens is very close to non-pregnant individuals, but the adverse consequences of exposure to foodborne illnesses for both mother and fetus remain important. Moreover, during pregnancy, metabolically active tissues may be more vulnerable to the action of toxins, which increases the importance of acquaintance or intake and, along with the potential long-term effects of fetal exposure to suboptimal conditions, the safety of common foods and nonnutritive substances is questioned. Those food safety issues of most concern vary between populations [1-3].

On the other hand, there is a growing trend among the public – including pregnant women – to use alternative and/or herbal medications and supplements that are thought to offer potential health benefits, as well as a widespread belief that natural goods are safe [4]. Many people assume that herbs are typically better, cheaper, and healthier than their medical counterparts. Many medical experts, on the other hand, do not advocate herbal medicines for pregnant women because their safety has not been verified via thorough research. But still it is common to use complementary and alternative medicine (CAM) during pregnancy all over the world [5].

Although herbs are entirely natural, not all of them are safe to ingest during pregnancy. The FDA advises pregnant women not to consume any herbal products without first consulting their healthcare professional [5-7]. The growing prevalence of herbal medications taken during pregnancy in recent years, as well as the lack of knowledge about the safety of these treatments, has become a public issue. Despite this, research has conducted on the potential negative effects of utilizing herbal medicines during pregnancy, particularly in impoverished Asian countries [8].

As discussed above, there is an enormous use of CAMs by pregnant women because of these remedies' possible benefits. Women can use herbal remedies during pregnancy for a variety of reasons, according to studies. Nausea/vomiting, abdominal pain, preventing neonatal hyperbilirubinemia, breathing issues, as a relaxant, to aid labor, and to improve neonate intellect are among the most common indications [9-10].

The most investigated CAM herbs are: Ginger, tea/green tea, peppermint, St. John's Wort, fennel, pepper and garlic are among these choices. The benefits of these products still remain in contradiction, with their possible food-food or herb-drug interactions and their potential clinical significance in this group [11]. In this review, we tried to indicate some of the well-known and most common herbs (used as condiments, flavoring in foods or beverages in Turkey) and their effects on pregnant women.

Herbal products, CAM, and pregnancy

Ginger:

Nausea and vomiting are two of the most prevalent side effects of pregnancy. Pregnancy-induced nausea and vomiting (PNV) is most frequent between four and six weeks following conception, but it can develop as soon as two to three weeks after the last menstrual cycle begins. Symptoms peak between eight and twelve weeks and then fade away between three to four months. Symptoms can last for fourteen weeks in 40% of women, and even sixteen or twenty weeks in uncommon cases. In many cultures, this problem is known as morning sickness and affects roughly 80-90 percent of pregnant women to variable degrees [12-13].

Many women prefer not to employ typical medical treatments because of the possible detrimental side effects that traditional drugs may have on the unborn fetus. They are not entirely incorrect, as several physiological changes occur during pregnancy, such as alterations in gastrointestinal motility, plasma volume, and glomerular filtration. On the other hand, for many years, ginger has been the most extensively utilized herbal medicine in the treatment of PNV, and the interest in this well-known herb/spice has been rising in recent years [13-14].

Native to many Asian countries, ginger has been a popular remedy for thousands of years. Ginger's effects, such as anti-emetic, and anti-inflammatory effects, and its ability to stimulate digestion, make it common in many traditional medicines. However, we should not forget these herbs' significant side effects, including anticoagulation effect. Ginger - known as a significant, safe and effective treatment for PNV - has been indicated in some studies that is even more effective than vitamin B6 (which is the used choice medicine for PNV), for some symptoms of PNV in a safe range [15].

Furthermore, ginger extracts, 6-gingerols and 6-shogaol, have shown significant free-radical scavenging role; they inhibited the synthesis of inflammatory mediators, as well as the activity of inflammatory cytokines. Throughout *in vitro* investigations, it also suppressed COX-2 [16].

As proven in clinical trials, 1 g/day intake of ginger would be safe and effective against PNV. Yet, individuals should be cautious while taking ginger, because the upper limit for intake is 4 g/day. Daily ginger intakes of more than 4 g may cause adverse effects and concerns during pregnancy. As well, high doses of this herb may be involved in aggravating pre-existing circumstances, such as cholelithiasis, or contributing to cardiac arrhythmia, depression of the central nervous system, and heartburn [12, 16].

Green tea:

As a well-known drink in many countries, as well as Turkey, people, not only for pleasure, but also for their benefits, use different kinds of tea all around the world. Epigallocatechin gallate (EGCG), the most prevalent flavonoid type in green tea, thought to provide considerable health advantages in both the prevention and treatment of chronic diseases. The preventive effect of green tea on the neurodevelopmental adverse effects was also shown in a preclinical study [17].

On the other hand, one of the most common complications during pregnancy is preeclampsia, described by high blood pressure plus symptoms of damage to another organ system, most commonly the liver

and kidneys. This complication usually appears after 20 weeks of pregnancy in pregnant women who had previously had normal blood pressure. However, it sometimes develops without causing any symptoms, or high blood pressure can increase slowly or suddenly. In the prenatal care issues, the most important factor according to preeclampsia, would be blood pressure monitoring, since usually, the first indication of it is an increase in blood pressure [18].

Unlike other hypertension-related diseases, preeclampsia patients could not use routine medical treatments in case of being unsafe during pregnancy. However, nifedipine is one of the few available options. Along with this, EGCG of green tea is reported to be safe and effective for numerous pregnancy-related complications. Furthermore, EGCG has therapeutic efficacy and safety in enhancing the efficacy of nifedipine in patients with pregnancy-induced severe pre-eclampsia [19].

It was also illustrated a statistically significant association between tea consumption and an increase in the risk of hypertension (PIH) caused during pregnancy. One of the possible mechanisms for clarifying this could be due to the presence of components elevating homocysteine levels, such as polyphenol chlorogenic acid and caffeine in tea. Too high levels of homocysteine are linked to an increased risk of PIH and preeclampsia [20].

Likewise, bioactive components found in tea, especially green tea, have shown antioxidative roles. This reduces fat deposits and body bulk while increasing fat oxidation, insulin activity, energy expenditure, and metabolism. An *in vitro* study on rats showed that green tea extract intake during pregnancy had a preventive function against dyslipidemia and glucose intolerance. Nonetheless, ingestion of green tea extract during this period affected on the offspring's metabolic development via altering metabolic programming [21].

Conversely, studies are elucidating another possible pathway in which tea consumption considerably connected to a higher risk for pre-eclampsia. They attributed the effects of green tea to possibly flavonoids rather than caffeine. Recent studies have demonstrated an increased oxidative stress effect along with anti-oxidant effects of flavonoids, also a type of polyphenol. Overall, tea's influence on blood pressure during pregnancy is still controversial [20, 22].

Garlic:

Garlic, like tea and ginger, has a long history of use in traditional medicine several ailments, including the prevention and treatment of colds, bronchitis, dysentery, influenza, gastroenteritis, and skin disorders. In recent years, garlic's ability to lower blood pressure, decrease oxidative stress, and/or prevent platelet aggregation has led to a tendency toward the assumption that garlic could play a role in preventing preeclampsia [23].

Allicin, a strong-smelling sulphide, known as the main active component in garlic. Crushing or chewing the raw garlic cloves, alliin changes to allicin, the main sulphur compound, by the action of the enzyme alliinase. Allicin has several health-promoting properties, including the ability to decrease cholesterol and blood pressure. On the other hand, the redox status of the cell buffered by glutathione (GSH). Allicin may also modify the cell's redox potential by oxidizing the glutathione pool, causing cells to enter apoptosis. Consumption of garlic supplements for 9 weeks by pregnant women at risk of preeclampsia resulted in an important rise in plasma GSH levels. Consuming garlic pills for nine weeks led to a reduction in the incidence of preeclampsia compared to women taking placebos, though the difference was not statistically significant [24, 25].

According to a recent RCT, evaluating the effects of garlic on the prevention of preeclampsia in high-risk women, overall cholesterol levels fell, but neither hypertension nor preeclampsia was reduced. In addition, minor side effects such as nausea and a foul odor have been recorded. In another study, garlic consumption linked to a lower risk of both early and late preterm birth. However, there was not any clear relationship between garlic and preventing preeclampsia and its complications. In these studies, the difference between garlic takers and placebo consumers was that those advised to take placebo [26, 27].

Besides the potential effects discussed above, garlic and its components have been shown to have antihypertensive properties *in vitro* and *in vivo*. During *in vitro* and animal experiments, garlic and its sulfur-containing components suppressed NF- κ B activation, iNOS, and COX-2 expression, resulting in

anti-inflammatory effects. Also, garlic could stimulate the production of NO and inhibit ACE activity [15]. Moreover, organic polysulfides produced by garlic constituents can be converted into hydrogen sulfide by RBCs that acts as a vasodilator; inhibiting platelet aggregation, and increasing the production of nitric oxide, as well. Intake of 4 g of garlic also boosted the action of NOS from 0.21 to 0.45 nm in platelets and nitrite levels in plasma increased from 3.9 to 7.8 μmol . Although all these results lead to the hypothesis that garlic could be effective in preeclampsia, the effect of garlic remains unclear and uncertain [15, 28, 29]. Although garlic has the potential to lower blood pressure, reduce oxidative stress, and prevent platelet aggregation, or both, or even may have a role in the prevention of preeclampsia, there is no exact recommendation for standard garlic consumption [30].

St. John's wort:

St. John's Wort (SJW), is one of the most prevalent herbal treatments for over a hundred years because of its beneficial properties. The aim of many studies was to assess the possible effects of exposure to this herb and the consequences for mother and fetus involving significant fetal abnormalities or infant adverse outcomes. SJW is well tolerated according to studies, and especially on the 10th day postpartum, SJW aided in the healing of cesarean wounds and reduced scar formation. Moreover, at the 40th day postpartum, discomfort and pruritus were reported to be greatly reduced [26].

SJW contains high concentrations of bioactive constituents that interact with the cytochrome P450 system (CYP3A4) and inhibit a membrane-bound transporter that facilitates transport across the intestinal lumen and the blood–brain barrier, making it more important. Although SJW and its components could reduce the oestrogen plasma concentration by interacting with oral contraceptives, there is no evidence of an increased risk of major abnormalities and malformations or prematurity in infants born to women who consumed SJW during pregnancy. When COCs are combined with SJW, the food-drug interaction can increase the chance of ovulation and breakthrough bleeding, raising concerns about diminished contraceptive efficacy. The pharmacokinetic evidence is controversial. However, it appears that SJW treatment is linked to a weak to moderate activation of combination oral contraceptive metabolism [31].

Coming from St John's Wort, *Hypericum perforatum* (*Hypericaceae*) has been used because of its bioactive substances, including hypericin, hyperforin, and flavonoids, in many diseases, such as major depressive disorder (MDD), which affect the neurotransmitter systems. This feature of St John's Wort makes it beneficial for depression treatment. Herbal therapies are frequently utilized by pregnant or breastfeeding women since they are thought to be safe and harmless. Large consumption of SJW causes the need for more studies around its safety, since its effects on the developing fetus as well as the nursing newborn are mostly unclear. Studies on rats indicated that chronic treatment with SJW throughout pregnancy or lactation is thought to be the cause of histological changes in the liver and kidneys [31, 32].

Observational research found no changes in significant malformations, live birth, or preterm rates among three groups of pregnant women: those who used St. John's Wort, those who took a traditional depression treatment, and healthy women who did not take any medication. According to the findings, if women use alternative anxiety treatments that are either ineffective or ineffective compared to traditional treatments, they may experience substantial maternal and child health difficulties. The findings indicated that St. John's Wort might be used to provide early clinical evidence of prenatal safety [33].

Unlike previous studies, other investigations show that though there was no convincing relationship between SJW and pregnancy consequences (e.g. head circumference, preterm birth, length and birth weight, gestational age), the incidence of malformations in the women consuming SJW was higher than in the unexposed pregnant women. This herb is frequently used in parallel with antidepressant medicines that are processed by CYP enzymes. So, potentially causing changes in their plasma concentrations is so feasible and this may raise the antidepressant medication's teratogenic potential, if such an impact exists [34].

Turmeric:

Turmeric is a ginger-like blooming plant with roots that are used in cooking. Curcuminoids, such as curcumin (diferuloylmethane), demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, and tetrahydrocurcumin,

are the most active components of turmeric. Curcumin is the natural pigment for the yellow color in turmeric. There are many studies about its possible anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-cancer and anti-angiogenic effects on cells. *In vitro* studies illustrated a free-radical scavenging role for curcumin. Along with preventing oxidation, it also inhibited lipid peroxidation (particularly LDL) and oxidative damage to DNA (deoxyribonucleic acid). Recent research focuses on the proinflammatory cytokine reduction effect of curcumin on placental diseases, including preeclampsia and preterm birth [15, 35].

The antioxidant effects of turmeric, especially curcumin, have been proved in many studies. On the other hand, oxidative stress is one of the concerns during pregnancy due to physiological changes in pregnant women and is thought to be one of the most important contributors to teratogenesis. As maternal circulation is closely related to fetal circulation during pregnancy and the liver is the primary site of drug processing, oxidative stress in the maternal system may cause oxidative stress in the fetuses. All this can lead to consequences such as birth defects. This could be more common and possible in mothers with epilepsies who have undertaken medical treatments. Most of the time, medical administrations initiate ROS via impaired glutathione homeostasis [36].

Curcumin, as mentioned before, has the ability to suppress superoxide production, inhibit lipid peroxidation and scavenge free radicals. It was shown in studies with animal models that curcumin was as effective as phenylbutazone in treating acute inflammation. Its significant antioxidant properties, suppression of cell signaling pathways, broad effects on cellular enzymes, and inhibition of a variety of inflammatory chemicals could all be considered forerunners to these findings. Curcumin has immunomodulatory effects as well. This component of turmeric acts as primarily immunosuppressive. Moreover, results of studies indicated that turmeric enhanced wound healing, one of the reasons it is traditionally used in postpartum recovery [37].

Furthermore, turmeric has a powerful inhibitory effect on COX-2, leukotrienes, prostaglandins, and other inflammatory mediators such as TNF- α , and NF- κ B. According to an investigation, daily consumption of 1 gram per day, as curcumin supplementation, over 8 weeks considerably diminished serum levels of proinflammatory cytokines in patients suffering from metabolic syndrome. It also leads to decreases in TNF- α , IL-6, and TGF- β plasma concentrations [15].

Furthermore, in a 12-week study on albino mice, oral intake of 0.5 percent turmeric (0.015 percent curcumin) resulted in no considerable differences in the number of dead and live embryos; pregnancy and implantation rates were normal; and body weight did not differ notably between the two groups. In this study, it was also illustrated that curcumin during pregnancy is a safe, nonmutagenic and nongenotoxic agent [38].

Curcumin repressed glucose in the liver and reduced blood glucose levels, reversed insulin resistance in fat cell cultures, increased glucose absorption into skeletal muscle, and stimulated pancreatic beta-cell function, according to *in vitro* and *in vivo* animal experiments. All these mechanisms end up with better blood glucose level controls. Unfortunately, there is no clear evidence that indicates *curcumin* metabolites are just as potent as *curcumin* itself [15, 36].

Chamomile:

Chamomile is one of the well-known ancient therapeutic herbs that belongs to the *Asteraceae/Compositae* family and is characterized by two common varieties: *Roman Chamomile (Chamaemelum Nobile)* and *German Chamomile (Chamomilla recutita)*. The flowers of this herb consist of terpenoids and flavonoids, providing its remedial qualities. Aromatherapy of chamomile essential oil is vastly consumed by pregnant women in order to decrease anxiety without changing the delivery outcomes during the gestational period, as reduction of childbirth anxiety via chamomile essential oil is acclaimed in studies [39].

Improving the symptoms of pregnancy is one of the most important reasons that leads women to try herbal medicines. Eugenol (extracting from holy basil) and α -bisabolol (from chamomile; at a high concentration of 80 μ M) are the active phytochemicals that are involved in calmness and reducing stress in consumers [40, 41]. Chamomile has anti-stress characteristics that encourage pregnant individuals (particularly in unplanned pregnancy situations) to consume this herb. Though chamomile has positive effects, bisabolol enhanced ROS creation and declined cell activity, which most likely results in cell

death. However, low to moderate levels of bisabolol (0.01- 20 μ M) did not lead to any teratogenicity effect, unless high concentrations (40 and 80 μ M) occurred [41].

After consistent consumption of chamomile in pregnant women, different gestational complications have been shown in studies. Steady users of chamomile were found to have an upper risk of low birth weight than non-users in studies. Moreover, regular and frequent use of chamomile also results in a shorter gestational age at birth and a shorter newborn. The etiology of preterm birth and shorter gestational age is not clear, and needs more studies. However, studies have pointed out regular chamomile consumption as a risk factor for these conditions. Though there are still studies that indicate no higher risk of lower birth weight in pregnant chamomile users, chamomile consumption should be cautiously [42].

In general, there are still concerns about chamomile intake during pregnancy. Chamomile has been linked to severe anaphylaxis, a life-threatening allergic reaction that develops quickly and can be lethal. Likewise, pregnant women with coagulation disorders throughout pregnancy should avoid this herb since it has been categorized as a coumarin-derivative plant. Thus, drug-food interaction of this herb should be considered [42].

Peppermint:

Another debilitating condition during pregnancy which affects many pregnant women is nausea and vomiting of pregnancy (PNV). Reducing the time it takes to prepare food, consuming more of the appealing foods, allowing food to digest before sleeping, eating in a comfortable environment, drinking 30 minutes before or after meals, but not during them, drinking a cup of honeyed herbal tea is among the nutritional related guidelines and recommendations for pregnant women to reduce this complication and improve the mother's quality of life [43].

Besides these available recommendations, there are studies suggesting aromatherapy of peppermint to relieve nausea or vomiting throughout pregnancy's first trimester and also during labor. In these studies, mint has been used to lessen morning sickness during pregnancy. As studies in rats indicated that peppermint essential oil's oral intake reversibly decreases gastric acid secretion, thus, recommending it to patients with gastrointestinal problems could be beneficial [44].

Heartburn, Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), and Acid Reflux Disease are all terms identifying acid reflux disease, which could be triggered by pregnancy, heavy meals, excessive weight, sleep deprivation, and sleeping insufficiently. In pregnancy, GERD is known as heartburn and seen in 45-80% of pregnant women, and most of it happens in the first trimester. The progesterone and estrogen hormones that lead to a relaxation of the muscles (e.g. the gastrointestinal tract muscles), increase the frequency of bowel movements. Along with muscles, the lower esophageal sphincter will be induced, as well, resulting in acid reflux. All forms of peppermint intake (e.g. tea, digestive tablets, candy or essential oil) have carminative properties [45].

However, side effects such as heartburn may occur in cases given essential oil of peppermint. To decrease this complication, it is recommended to consume peppermint after a meal to diminish gas and reduce the time of food staying in the stomach, and help with digestion. Furthermore, peppermint performs the role of an anesthetic agent to the stomach wall and comforts nausea and vomiting. Studies illustrated utilizing peppermint tea (1 cup of boiling water with 2 dried peppermint spoon leaves for 10 minutes with tea) in between meals for 1 month improved GERD symptoms [45].

Pepper:

Known as one of the world's most important spices, pepper has a special value due to its influence on the world's spice trade. There are different types of pepper coming from a plant with different processes, including red, black, green, and white. The mature seed is red, the immature seed is green. To get black, it should be dried and the skin removed seeds are white [46].

Black pepper contains alkaloids, piperine, wisanine, and dipiperamide. However, the main active constituent of black pepper is piperine (accounts for 5 - 9%), which is mostly used as a traditional medicine. In *in vitro* studies, piperine has been demonstrated to protect against oxidative damage by blocking or quelling free radicals and reactive oxygen species (ROSs) [15].

It has also been evidenced via studies that black pepper (piperine as the main ingredient) reduces lipid peroxidation and improves cellular antioxidant capacity in a variety of oxidative stress situations. Moreover, black pepper may speed up the digestive progression by enhancing gastric acid and bile acid secretion, increasing digestive enzyme activity, and decreasing food transfer time. When piperine is ingested through food, it has been found to increase the activities of pancreatic amylase, lipase, and chymotrypsin [15].

Paprika, another type of pepper, is widely used as a natural food color and flavor. It is harvested as a vegetable as well as a source of spice, and at the same time, it contains numerous essential vitamins and other nutrients. Because of the presence of capsaicinoids (0.2 – 2%) in the fruits of spicy varieties, paprika has become a valuable raw material in the pharmaceutical business [47].

Capsaicin, an alkaloid substance, constitutes between 50 to 70 percent of the total capsaicinoids, and is followed by dihydrocapsaicin (found 20–25% in red pepper). These nonpungent compounds are responsible for their antioxidant roles, which have been shown to alleviate oxidative stress features in numerous organs or tissues. Capsaicin has been shown in animal studies to lower vascular permeability and proinflammatory cytokine production by preventing neutrophil (inflammatory cells) migration toward the inflammatory focus; reduce obesity-induced inflammation by inhibiting macrophages from releasing proinflammatory mediators *in vitro*; and regulate messenger molecules generated by obese mice fat cells [15].

Other studies have suggested that red pepper may influence beta-cell insulin secretion and/or peripheral insulin resistance, as well as diminish hepatic glucose synthesis and develop glycogen storage. These findings were confirmed in clinical trials where consumption of 5 grams or more of chili pepper in humans was related to a reduction in serum glucose level and preservation of healthy insulin levels. Although red pepper improves fat oxidation and thermogenesis, it affects heart rate and blood pressure; thus, long term intake of capsaicin may also be restricted [15].

Fennel:

Though fennel is believed to be safe for breastfeeding, it may be dangerous during pregnancy. Fennel consumption on a regular basis may increase the risk of small gestational age of neonatal at birth. On the other hand, being used as an estrogenic therapy for a thousand years, fennel has been suggested to incite menstruation, improve female climacteric symptoms, assist delivery and increase lactation [42].

Fennel has the ability to impede isolated uterine contractions stimulated by PGE2 and oxytocin. As mentioned before, anethole, dianethole, and photoanethole are the key components of the fennel that show estrogen-like features. Hence, there are concerns about fennel's potential negative impact on fetal development in pregnant women consuming it during gestational periods [48].

In addition, other compounds isolated from fennel have been proved to have interactions with cytochrome P4503A4, which is closely related to medicine metabolism; thus, there could be a possible food-drug interaction. It was also shown in studies that fennel tea consumption has a relationship with highlighted the importance of fennel tea as an inevitable reason for premature thelarche and breast development in prepubertal girls [49].

Fennel intake as extract at concentrations ranging from 100 mg per kg to 200 mg per kg can enhance estrogen levels; more than these concentrations cause increases in progesterone levels and prolactin serum levels, as well. Moreover, fennel extracts have the ability to diminish pre-menstrual syndrome (PMS) severity, and studies have recommended consumption of this extract in order to relieve PMS signs and symptoms [50].

2. Conclusion

While most healthcare professionals indicated concerns about the patient's self-initiated complementary safety and herbal product intake in pregnancy, the suggestions still remain controversial. As herbal products have different effects, most of which are unclear, it would be better to be more cautious while consuming them, especially in pregnancy and in dosages greater than common routine doses.

References

- [1] Mahan LK, Raymond JL. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. 14th Edition ed. St. Louis, Missouri: ELSEVIER; 2017.
- [2] Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. 2016;59(7):1396-9.
- [3] Lamont RF, Moller Luef B, Stener Jorgensen J. Childhood inflammatory and metabolic disease following exposure to antibiotics in pregnancy, antenatally, intrapartum and neonatally. *F1000Research*. 2020;9.
- [4] Barenys M, Masjosthusmann S, Fritsche E. Is Intake of Flavonoid-Based Food Supplements During Pregnancy Safe for the Developing Child? A Literature Review. *Curr Drug Targets*. 2017;18(2):196-231.
- [5] S P. Herbs and pregnancy: risks, caution & recommendations.: American Pregnancy Association; 2021 [updated 2021]. Available from: <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/herbs-and-pregnancy/>.
- [6] Munoz Balbontin Y, Stewart D, Shetty A, Fitton CA, McLay JS. Herbal Medicinal Product Use During Pregnancy and the Postnatal Period: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(5):920-32.
- [7] Hudson A, Lopez E, Almalki AJ, Roe AL, Calderon AI. A Review of the Toxicity of Compounds Found in Herbal Dietary Supplements. *Planta medica*. 2018;84(9-10):613-26.
- [8] Ahmed M, Hwang JH, Choi S, Han D. Safety classification of herbal medicines used among pregnant women in Asian countries: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):489.
- [9] Eid AM, Jaradat N. Public Knowledge, Attitude, and Practice on Herbal Remedies Used During Pregnancy and Lactation in West Bank Palestine. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:46.
- [10] John LJ, Shantakumari N. Herbal Medicines Use During Pregnancy: A Review from the Middle East. *Oman medical journal*. 2015;30(4):229-36.
- [11] Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications. *Midwifery*. 2011;27(1):80-6.
- [12] Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Women Birth*. 2013;26(1):e26-30.
- [13] Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J*. 2014;13:20.
- [14] Shawahna R, Taha A. Which potential harms and benefits of using ginger in the management of nausea and vomiting of pregnancy should be addressed? a consensual study among pregnant women and gynecologists. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):204.
- [15] Jiang TA. Health Benefits of Culinary Herbs and Spices. *J AOAC Int*. 2019;102(2):395-411.
- [16] Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Rezaian F, Sheikhansari N, Eshraghi N. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(19):2509-14.
- [17] Barenys M, Gassmann K, Baksmeier C, Heinz S, Reverte I, Schmuck M, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) inhibits adhesion and migration of neural progenitor cells in vitro. *Arch Toxicol*. 2017;91(2):827-37.
- [18] K L-TS. Preeclampsia: Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2021 [cited 2021]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/preeclampsia/symptoms-causes/syc-20355745>.

- [19] Shi DD, Guo JJ, Zhou L, Wang N. Epigallocatechin gallate enhances treatment efficacy of oral nifedipine against pregnancy-induced severe pre-eclampsia: A double-blind, randomized and placebo-controlled clinical study. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):21-5.
- [20] van der Hoeven T, Browne JL, Uiterwaal C, van der Ent CK, Grobbee DE, Dalmeijer GW. Antenatal coffee and tea consumption and the effect on birth outcome and hypertensive pregnancy disorders. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177619.
- [21] Hachul ACL, Boldarine VT, Neto NIP, Moreno MF, Ribeiro EB, do Nascimento CMO, et al. Maternal consumption of green tea extract during pregnancy and lactation alters offspring's metabolism in rats. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199969.
- [22] Wei SQ, Xu H, Xiong X, Luo ZC, Audibert F, Fraser WD. Tea consumption during pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2009;105(2):123-6.
- [23] Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):306-12.
- [24] Aalami-Harandi R, Karamali M, Asemi Z. The favorable effects of garlic intake on metabolic profiles, hs-CRP, biomarkers of oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(17):2020-7.
- [25] Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke MC, Nwachukwu ID, Slusarenko AJ. Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules.* 2014;19(8):12591-618.
- [26] Dante G, Bellei G, Neri I, Facchinetti F. Herbal therapies in pregnancy: what works? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(2):83-91.
- [27] Li L, Sun T, Tian J, Yang K, Yi K, Zhang P. Garlic in clinical practice: an evidence-based overview. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(7):670-81.
- [28] Bezerra Maia EHMS, Marques Lopes L, Murthi P, da Silva Costa F. Prevention of preeclampsia. *J Pregnancy.* 2012;2012:435090.
- [29] Sehhati Shafa'i F, Darvishi F, Abbasalizadeh F, Mirghfourvand M. The Effect of Garlic Pills on Serum Nitric Oxide and Preeclampsia Prevention in Healthy Nulliparous Pregnant Women: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Fetal Medicine.* 2018;5(4):213-9.
- [30] Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD006065.
- [31] Deligiannidis KM, Freeman MP. Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(1):85-95.
- [32] Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):668-77.
- [33] Frawley J, Adams J, Steel A, Broom A, Gallois C, Sibbritt D. Women's Use and Self-Prescription of Herbal Medicine during Pregnancy: An Examination of 1,835 Pregnant Women. *Womens Health Issues.* 2015;25(4):396-402.
- [34] Kolding L, Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J, Grzeskowiak LE. *Hypericum perforatum* use during pregnancy and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2015;58:234-7.
- [35] Lim W, Jeong M, Bazer FW, Song G. Curcumin Suppresses Proliferation and Migration and Induces Apoptosis on Human Placental Choriocarcinoma Cells via ERK1/2 and SAPK/JNK MAPK Signaling Pathways. *Biol Reprod.* 2016;95(4):83.
- [36] Hirko KA, Chai B, Spiegelman D, Campos H, Farvid MS, Hankinson SE, et al. Erythrocyte membrane fatty acids and breast cancer risk: a prospective analysis in the nurses' health study II. *International journal of cancer.* 2018;142(6):1116-29.
- [37] de Boer HJ, Cotingting C. Medicinal plants for women's healthcare in southeast Asia: a meta-analysis of their traditional use, chemical constituents, and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2014;151(2):747-67.

- [38] Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res*. 2018;32(6):985-95.
- [39] Rahnavardi M, Heydarifard S, Mohammadi M. The Effect of Chamomile Odor on Anxiety and Some Consequences of Delivery in Primiparous Women. *Journal of Health and Care*. 2018;20(3):235-43.
- [40] Guenette SA, Ross A, Marier JF, Beaudry F, Vachon P. Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;562(1-2):60-7.
- [41] Mohammed OJ, McAlpine R, Chiewhatpong P, Latif ML, Pratten MK. Assessment of developmental cardiotoxic effects of some commonly used phytochemicals in mouse embryonic D3 stem cell differentiation and chick embryonic cardiomyocyte micromass culture models. *Reprod Toxicol*. 2016;64:86-97.
- [42] Trabace L, Tucci P, Ciuffreda L, Matteo M, Fortunato F, Campolongo P, et al. "Natural" relief of pregnancy-related symptoms and neonatal outcomes: above all do no harm. *J Ethnopharmacol*. 2015;174:396-402.
- [43] Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health*. 2010;2:241-8.
- [44] Pasha H, Behmanesh F, Mohsenzadeh F, Hajahmadi M, Moghadamnia AA. Study of the effect of mint oil on nausea and vomiting during pregnancy. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(11):727-30.
- [45] Ahmed EMS, Soliman SM, Mahmoud HM. Effect of Peppermint as One of Carminatives on Relieving Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) During Pregnancy. *Journal of American Science* 2012;8(4):12.
- [46] Takooree H, Aumeeruddy MZ, Rengasamy KRR, Venugopala KN, Jeewon R, Zengin G, et al. A systematic review on black pepper (*Piper nigrum* L.): from folk uses to pharmacological applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(sup1):S210-S43.
- [47] Salari R, Habibi Najafi MB, Boroushaki MT, Mortazavi SA, Fathi Najafi M. Assessment of the Microbiological Quality and Mycotoxin Contamination of Iranian Red Pepper Spice. *Journal of Agricultural Science and Technology*. 2012;14(7):1511-21.
- [48] He W, Huang B. A review of chemistry and bioactivities of a medicinal spice: *Foeniculum vulgare*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(16):3595-600.
- [49] Rahimi R, Ardekani MR. Medicinal properties of *Foeniculum vulgare* Mill. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy. *Chin J Integr Med*. 2013;19(1):73-9.
- [50] Nahid S, Afshin KA, Alireza N, Homayun D, Azadeh M. Study of *Foeniculum vulgare* (Fennel) Seed Extract Effects on Serum Level of Estrogen, Progesterone and Prolactin in Mouse. . *Crescent Journal Of Medical And Biological Sciences* 2015;2(1):23-7.

Menopozal Dönemde Nonfarmakolojik Yöntemlerin Uyku Kalitesine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi

The Effect of Nonpharmacological Methods on Sleep Quality in Menopausal Period: A Systematic Review of Randomized Controlled Studies Abstract

Mevlûde ALPASLAN ARAR ^{1*}, Nûlüfer ERBİL ¹

¹ Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye



Ö Z E T

Amaç: Menopozda uyku kalitesini arttırmak için yapılan randomize kontrollü çalışmaların gözden geçirilmesi ve bu çalışmalardan elde edilen bulguların sistemik biçimde incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Sistemik derleme niteliğinde olan bu çalışmada, sistemik derleme ya da meta analiz araştırma raporunun yazımında kılavuz olan PRISMA protokolünden yararlanılmıştır. Çalışmada Scopus, PubMed, Web of Science, Cochrane ve Türk Medline veri tabanlarından Aralık 2020-Mart 2021 tarihleri arasında tarama yapılmıştır. Taramada, Türkçe "menopoz, uyku kalitesi, randomize kontrollü çalışma" İngilizce "menopause, sleep quality, randomized controlled trial" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Bu sistemik derlemeye menopozal dönemde nonfarmakolojik yöntemlerin uyku kalitesine etkisini ele alan, tam metnine ulaşılan, Türkçe veya İngilizce olarak yayınlanmış, Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar alınmıştır.

Bulgular: Çalışmada toplam 365 kayda ulaşılmış ve analiz sonucunda 13 randomize kontrollü çalışmaya alınmıştır. Menopozda uyku kalitesini arttırmak için yapılan nonfarmakolojik çalışmalardan; akupunktur, akupresür, telefon tabanlı bilişsel davranışçı terapi, pedometre ile yürüme, acı portakal veya lavanta çiçeği tozu, pilates temelli egzersizler, farkındalık meditasyon eğitimi, hünnap tohum kapsülü, ayak banyosu menopozda uyku kalitesini önemli ölçüde iyileştirirken, papatya özü ve rezenenin etkinliği belirsiz bulunmuştur.

Sonuç: Nonfarmakolojik girişimlerin menopozda uyku kalitesinin arttırmada etkili olduğu, ancak orta ve uzun vadeli etkileri açıklayan gelecekteki nonfarmakolojik çalışmalar için objektif uyku ölçüm tekniklerinin uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, uyku kalitesi, farmakolojik olmayan yöntemler, randomize kontrollü çalışma, sistemik derleme

Alınış / Received: 14.06.2021 Kabul / Accepted: 11.04.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ABSTRACT

Objective: It is aimed to review randomized controlled studies to improve sleep quality in menopause and to systematically examine the findings obtained from these studies.

Method: In this study, which is a systematic review, the PRISMA protocol, which is a guide in writing the systematic review or meta-analysis research report, was used. In the study, Scopus, PubMed, Web of Science, Cochrane and Türk Medline databases were searched between December 2020 and March 2021. The keywords "menopause, sleep quality, randomized controlled trial" in Turkish and "menopause, sleep quality, randomized controlled trial" in English were used in the search. Randomized controlled studies, published in Turkish or English, published between January 2015 and December 2020, which address the effect of non-pharmacological methods on sleep quality in the menopausal period, with full text available, were included in this systematic review

Results: A total of 365 records were reached in the study and 13 randomized controlled studies were included as a result of the analysis. From non-pharmacological studies to improve sleep quality in menopause; While acupuncture, acupressure, telephone-based cognitive behavioral therapy, pedometer walking, bitter orange or lavender flower powder, pilates-based exercises, mindfulness meditation training, jujube seed capsule, foot bath significantly improved sleep quality in menopause, the effectiveness of chamomile extract and fennel was found to be uncertain.

Conclusion: It was concluded that non-pharmacological interventions are effective in increasing sleep quality in menopause, but objective sleep measurement techniques should be applied for future non-pharmacological studies explaining the medium and long-term effects.

Keywords: Menopause, sleep quality, non-pharmacological methods, randomized controlled trials, systematic review



1. Giriş

Menopoz, adet kanamasının tamamen kesilmesinden hemen önce veya sonra kadının yaşadığı değişiklikleri tanımlayan bir terimdir. Bir kadın belirli sayıda yumurtalık folikülü ile doğar ve bu yumurtalık foliküllerinin sayısı kritik derecede düşük bir seviyeye düştüğünde menopoz ortaya çıkar. Kadınların normal gelişimsel ve biyolojik sürecinin bir parçası olan menopoz, çoğu kadında 40'lı yaşların sonunda veya 50'li yaşların başında ortaya çıkar. Menopozun ortalama yaşı 51 yaşdır. Diğer taraftan kemoterapi, histerektomi, prematüre yumurtalık sendromu gibi durumlar erken menopoza (<45 yaş) yol açabilir [1,2].

Menopoza geçiş sürecine genellikle çok sayıda semptom eşlik etmektedir. En yaygın görülen semptomlardan biri de uyku sorunlarıdır. Menopozda uyku sorunu, premenopoz ve erken postmenopoz döneminde artan, yaygın ve genellikle rahatsız edici menopoz semptomudur [3,4]. Menopoz geçişi sırasında, yetersiz uyku ve uykusuzluk kadınların %40-60'ı tarafından rapor edilmiştir ve bu durum şiddetli hale geldiğinde düşük yaşam kalitesi ile sonuçlandırıldığı bildirilmiştir [5]. Menopoz sırasında en sık görülen uyku şikayetleri gece uyanmak ve tekrar uykuya dalmakta zorluk çekmektir. Uyku bozuklukları sonucunda yaşam kalitesi, sağlıklı yaşam davranışları, iş verimliliği, ruh hali ve kadının fiziksel sağlığı olumsuz etkilenmekte ve sağlık hizmeti kullanımı artmaktadır. Bu nedenle menopoz dönemindeki kadınların uyku bozuklukları ve buna bağlı risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun şekilde tedavi edilmesi kadın sağlığı açısından önemlidir [6,7].

Semptomları azaltmak için kısa vadede minimum düzeyde hormon replasman tedavisi (HT) kullanılması önerilmektedir. Ancak Kadın Sağlığı Girişimi 2002'de östrojen/progestin HRT konusunda olumsuz

etkilerini ilk kez rapor ettiğinden beri HRT kullanımı çarpıcı bir şekilde düşmüştür ve dünya çapında bir fikir kutuplaşması oluşmuştur [8]. Birçok çalışma ard arda uzun süreli HRT kullanımının kardiyovasküler hastalık, endometriyal hiperplazi, inme, venöz tromboembolizm ve safra kesesi hastalığı riskini artırdığını bildirmiştir. Bununla birlikte, HRT ile ilişkili sağlık riskleri nedeniyle, birçok kadın HRT kullanamamakta veya kullanmamayı seçmektedir [9,10]. HRT ve reçeteli ilaçların risklerine ilişkin artan endişeler, hem doktorların hem de menopozal semptomları olan kadınların, Tamamlayıcı Alternatif Tedaviye (TAT) karşı ilgisini artırmıştır [11]. Yapılan bir çalışmada kadınların yaklaşık %51'inin TAT kullandığı ve TAT kullanan kadınların çoğunun bunu sağlık profesyonelleriyle konuşmadığı bildirilmiştir [12].

Bugüne kadar menopozda uyku kalitesi için kullanılan nonfarmakolojik uygulamaları değerlendiren sistematik derleme yayımlanmadı. Dolayısıyla, bu derlemede mevcut güncel kanıtları ciddi olarak özetlemek, perimenopoz, menopoz ve postmenopoz döneminde uyku kalitesini arttırmak için yapılan randomize kontrollü çalışmalarda non-farmakolojik girişimlerin etkisini belirlemek, literatüre ve uygulama alanına katkı sunmak, amaçlanmıştır.

Araştırmada yanıtlanması hedeflenen sorular şunlardır;

-Menopozda uyku kalitesini arttırmak için yapılan girişimler nelerdir?

-Menopozda uyku kalitesini arttırmak için yapılan girişimlerin etkileri nelerdir?

2. Materyal ve Metot

Sistematik derleme niteliğinde olan bu çalışmada, sistematik derleme ya da meta analiz araştırma raporunun yazımında kılavuz olan PRISMA protokolünden yararlanıldı [13,14].

Tarama Stratejisi

Çalışmada, Google Akademik, Scopus, PubMed, Web of Science, Cochrane veri tabanlarından Aralık 2020-Mart 2021 tarihleri arasında tarama yapıldı. Taramada, Türkçe "menopoz, uyku kalitesi, randomized kontrollü çalışma" İngilizce "menopause, sleep quality, randomized controlled trial" anahtar kelimeleri kullanıldı. Sistematik derlemeye Ocak 2015-Aralık 2020 yılları arasında yayınlanmış, menopozda uyku kalitesini arttırmak için nonfarmakolojik yöntemleri kullanan 13 randomize kontrollü çalışma alınmıştır. Bu sistematik derlemeye alınan çalışmalarda olası bias riskini azaltmak için literatür tarama, makale seçimi, veri çekme ve makale kalitesinin değerlendirilmesi işlemleri yazarlar tarafından bağımsız olarak yapılmış ve görüş birliği oluşturulmuştur.

Araştırmaların Seçim Kriterleri ve Seçimi

Çalışmalarda dahil etme ve hariç tutma kriterleri PICOS yöntemine göre belirlenmiştir. PICOS, popülasyon (P), uygulama (I), karşılaştırma grubu (C), çalışma sonuçları (O), çalışma dizaynı (S) şeklinde oluşmaktadır [15].

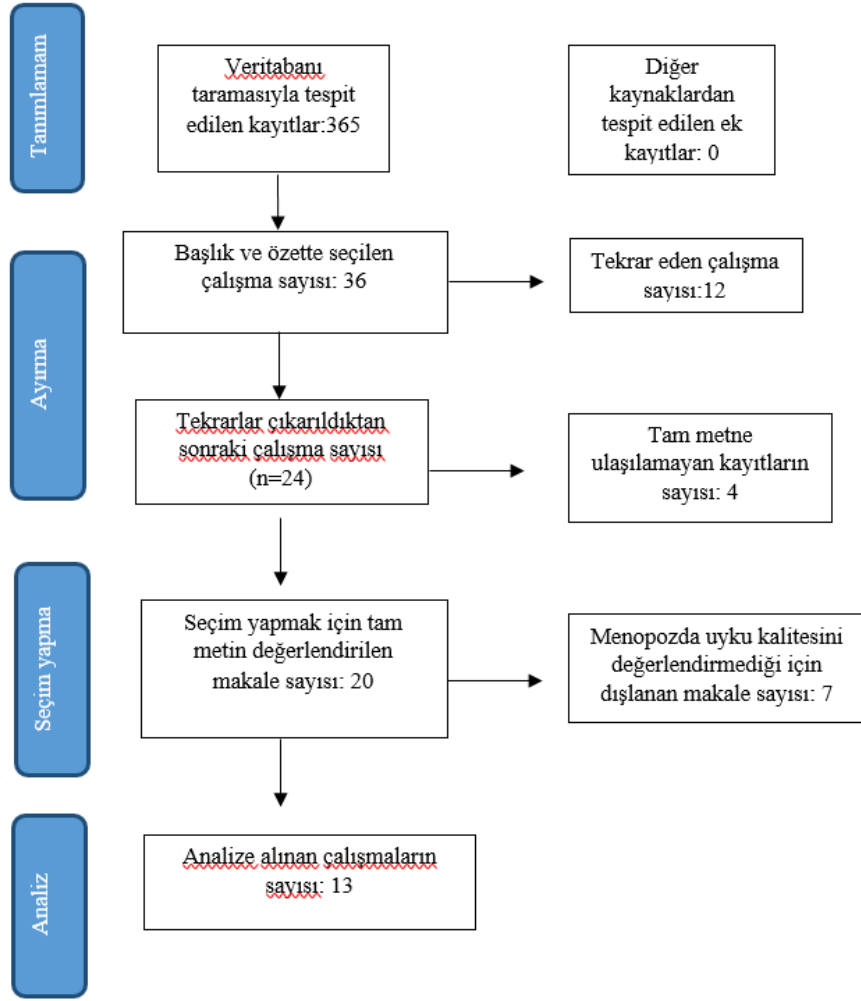
Dahil etme kriterleri; •P: Menopozal dönemde uyku sorunu yaşayan kadınlar, •I: nonfarmakolojik müdahale olan çalışmalar, •C: Rutin bakım ya da farklı bir yöntemle karşılaştırmanın uygulandığı çalışmalar •O: Nonfarmakolojik uygulamaların uyku kalitesine etki sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar •S: Randomize kontrollü çalışmalar, Hariç tutma kriterleri; •P: Menopozal dönemde olmayan kadınlar •I: Nonfarmakolojik girişimlerin olmadığı çalışmalar •C: Rutin bakım ya da farklı bir yöntemle karşılaştırmanın uygulanmadığı çalışmalar •O: Nonfarmakolojik uygulamaların uyku kalitesine etki sonuçlarının değerlendirilmediği çalışmalar •S: Randomize kontrollü olmayan çalışmalar

Sistematik derlemeye alınan çalışmaların belirlenmesi ve seçimi, dahil etme kriterlerine uygun olarak araştırmacılar tarafından bağımsız olarak yapıldı. Taramalarda başlık, özet ve tam metne göre seçim yapılmıştır. Sistematik derleme süreci Şekil 1'de verilmiştir.

Veri Çekilmesi

Araştırmada verilerin elde edilmesi için veri çekme aracı kullanılmıştır. Veri çekme aracı ile, araştırmaların yazarı, yayın yılı, yöntemi, örneklem hacmi, katılımcılar, çalışmanın yapıldığı ülke, yapılan müdahale, karşılaştırma, ölçme aracı ve sonuçlar hakkındaki verilerin elde edilmesi sağlandı (Tablo 1).

Veri çekme işlemi birinci araştırmacı tarafından bağımsız olarak yapıldı ve ikinci araştırmacı tarafından kontrol edildi.



Şekil 1. Taranan araştırmaların seçimi ve seçilme süreci

Tablo 1. Sistematik derlemeye alınan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri ve sonuçları

Çalışma yazarı ve yılı	Çalışma deseni	Örneklem hacmi	Katılımcılar	Ülke	Müdahaleler	Karşılaştırma	Ölçme aracı	Sonuçlar	Kalite puanı
Abedian ve ark., 2015	Randomize kontrollü, çift kör, akupressür plasebo akupresür ve kontrol gruplu çalışma	Akupresür grup (n:37), Plasebo akupresür grup (n:36) kontrol grup (n:32).	Menopozdaki kadınlar (41-65 yaş)	İran	Akupresür ile müdahale; Bireylerin kendilerine 4 hafta süresince, her gece (Cuma günleri hariç) uykudan 1-2 saat önce 10 dk, seçilen dört akupunktur noktasına (bilek kıvrımındaki Shenmen, her iki ayaktaki Sanyinjiao noktası (SP6), arka boynun saç çizgisinde Fengchi (oksipital bölge) ve Yintang, kaşların uçları arasındaki merkez çizgisinde burnun üst kısmına) 1 cm çapında dairesel masajlar yapılması anlatıldı	Plasebo akupresür grubunda, gerçek akupunktur noktalarından 1 ila 3 CUN (Çin uzunluk birimi) uzakta olan enerji yolunun dışındaki akupunktur noktaları kullanıldı. Uygulama noktaları kişilere kendileri yapmaları için anlatıldı. Kontrol grubuna ise sadece haftalık kan basıncı kontrolü ve sağlık sorunu ile ilgili konuşma iletişimi verildi.	PUKİ	Akupresür ve plasebo akupresür grubunda uyku kalitesinde artma vardır ve akupresür grubunun toplam PUKİ plasebo akupresür grubuna kıyasla daha anlamlıdır. Kontrol grubunun toplam PUKİ skorunda anlamlı bir fark olmamıştır.	Evet:12 Hayır:1
Tadayon ve ark., 2016	Randomize kontrollü çalışma	Müdahale grup (n:56) Kontrol grup (n:56)	Postmenopozal dönemde	İran	12 hafta boyunca her gün bir adımsayar (pedometre) ile yürüme ve yürüme mesafelerini haftada 500 adım artırmaları istendi.	Müdahale yok	PUKİ	Uyku kalitesinin tüm boyutları için ortalama puanların, müdahale grubunda önemli ölçüde arttığı bulunmuştur.	Evet:9 Belirsiz:4
McCurry ve ark., 2016	Randomize kontrollü, tek kör çalışma	BDT müdahale grubu (n:53) Menopoz eğitim grubu (n:53)	Peri veya postmenopozal dönemdeki kadınlar (40-65 yaş)	ABD	8 hafta boyunca altı kez yapılan telefonla BDT seansı; uyku kısıtlaması, uyarıcı kontrolü, uyku hijyeni eğitimi ve davranışsal ev ödevi ile bilişsel yeniden yapılandırma bileşenlerini içerir.	8 hafta boyunca menopoz ve kadın sağlığı hakkında genel bilgiler içeren altı Menopoz eğitim kontrolü telefon seansı.	PUKİ, Uykusuzluk Şiddet Endeksi,	Telefonla iletilen BDT menopoz dönemi ve sonrası kadınlarda uykuyu iyileştirmede daha etkilidir.	Evet:10 Hayır:1 Belirsiz:2
Fu ve ark., 2017	Randomize kontrollü, katılımcı kör, akupunktur, ve plasebo akupunktur kontrol gruplu çalışma	Akupunktur grup (n:37) Sham akupunktur (n:37)	Perimenopozal dönemki kadınlar	Çin	Akupunktur, Bilateral Shenshu (BL 23) ve Ganshu'da (BL 18) tek taraflı Qimen (LR 14) ve Jingmen (GB 25) veya Streitberger iğneleri ile aynı akupunktur noktalarında 10 seanslık akupunktur 3 haftadan fazla süreyle yapıldı.	Plasebo akupunktur grubunda, invazif olmayan bir plasebo kontrol olan Streitberger Plasebo iğnesini kullanıldı.	PUKİ, Uykusuzluk Şiddet Endeksi	Akupunktur ve Sham akupunktur grubunda uyku kalitesinde artma bulunmuştur. akupunktur grubunun toplam PUKİ ve Uykusuzluk Şiddet Endeksindeki azalma sham akupunktur grubuna kıyasla daha anlamlı bulunmuştur.	Evet:11 Hayır:2
Ahmadinezhad ve ark., 2017	Randomize kontrollü, plates, akupresür ve plasebo kontrol gruplu çalışma	Pilates (n:36) akupresür (n:36) kontrol grup (n:36)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar (40-60 yaş)	İran	Pilates egzersizi, arka arkaya 6 hafta boyunca haftada üç adet 1 saatlik seanslık egzersiz eğitim programına katıldı.	Akupresür grubunun katılımcıları 6 hafta boyunca haftada üç kez akupresür müdahalesi aldı. Kontrol grubunda müdahale yok	PUKİ	Pilates'e dayalı egzersizlerin günlük işleyişi iyileştirmede akupresürden daha etkili olduğu bulunmuştur.	Evet:10 Hayır:2 Belirsiz:1

Tablo 1 devamı. Sistematik derlemeye alınan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri ve sonuçları

Çalışma yazarı ve yılı	Çalışma deseni	Örneklem hacmi	Katılımcılar	Ülke	Müdahaleler	Karşılaştırma	Ölçme aracı	Sonuçlar	Kalite puanı
Kamalifard ve ark., 2018	Randomize kontrollü, Üçü kör, Lavanta, acı portakal ve plasebo kontrol gruplu çalışma	Acı portakal grubu (n:52) Lavanta grubu (n:52) Plasebo (n:52)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar (45–60 yaş)	İran	Acı portakal grubu 8 hafta, 500 mg acı portakal kapsülü	Lavanta grubu 8 hafta, 500 mg lavanta çiçeği tozu kapsülü, Plasebo grubuna 8 hafta, 500 mg nişasta içeren kapsüller verildi	PUKİ	Acı portakal ve lavanta grubunda PUKİ puanlarının farklı olmadığı, plasebo grubuna kıyasla ortalama uyku skorunu önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur.	Evet: 13
Iqbal, 2018	Randomize kontrollü, papatya ve plasebo kontrol gruplu çalışma	Papatya (n:53) Plasebo (n:53)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar	Pakistan	Günde iki kez oral yolla 50 ml su ile karıştırılmış 30 damla yüksek kaliteli papatya özütü verildi.	Plasebo dozu	PUKİ	Papatya grubunda uyku kalitesi ve uyku etkinliği açısından bir miktar iyileşme gözlemlense de, farklılıklar yine de istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.	Evet:9 Hayır:2 Belirsiz:2
Garcia ve ark., 2018	Randomize kontrollü çalışma	Müdahale grup (n:19) Kontrol grup (n:11)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar (50-65 yaş)	Brezilya	Müdahale grubu, başka farkındalık temelli teknikler veya "uyku hijyeni" konusunda tavsiye olmaksızın 8 hafta boyunca bir uykusuzluk için gevşeme ve farkındalık programına tabi tutuldu.	Kontrol grubu, kişisel yaşamları, nasıl büyüdükleri, hoşlandıkları yemek, boş zaman aktiviteleri ve partnerleri veya çocukları ile ilişkileri gibi konularda gayri resmi sohbetler için haftada bir kez yaklaşık 30 dakika toplantıya katıldı.	PUKİ, Uykusuzluk Şiddet Endeksi	Farkındalık eğitimi alan grupta kontrol grubuna kıyasla uyku kalitesinde iyileşme, uykusuzluk şiddetinde ve vazomotor semptomlarda azalma, daha iyi yaşam kalitesi, artan dikkat seviyeleri gözlemlendi.	Evet:9 Hayır:3 Belirsiz:1
Maliheh ve ark., 2018	Randomize kontrollü, çift kör, rezene ve plasebo kontrol gruplu çalışma	Rezene (n:25) Plasebo (n:25)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar (45-65 yaş)	İran	3 aylık bir takip için müdahale grubundaki tüm katılımcılara günde 3 kez, sabah, öğlen ve gece uygulanan 100 mg yumuşak kapsüller (%30 rezene içeren/ ayçiçeği yağı) verildi.	Plasebo kapsülü	PUKİ	Rezene ile 12 haftalık tedavi, anlamlı olmayan hafif bir etkiye neden olmuştur. Küçük örneklem büyüklüğü, kısa süreli takip ve öznel uyku kalitesi ölçümü nedeniyle bu bulguların dikkatle değerlendirilmelidir.	Evet:12 Hayır:1

Tablo 1 devamı. Sistematik derlemeye alınan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri ve sonuçları

Çalışma yazarı ve yılı	Çalışma deseni	Örneklem hacmi	Katılımcılar	Ülke	Müdahaleler	Karşılaştırma	Ölçme aracı	Sonuçlar	Kalite puanı
Almazán ve ark., 2019	Randomize kontrollü çalışma	Pilates grup (n:57) Kontrol grup (n:57)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar	İspanya	On iki hafta boyunca her hafta Pilates egzersizlerinin iki saatlik seansına katıldılar. Her seans üç bölüme ayrıldı: ısınma (10 dakika), ana Pilates eğitim etkinliği (35 dakika) ve soğuma (15 dakika).	Müdahale yok	PUKI	Plates eğitimi postmenopozal dönemdeki kadınlarda uyku kalitesini arttırmada etkilidir.	Evet:11 Hayır:2
Aghamohammadi ve ark., 2020	Randomize kontrollü çalışma	Ayak banyosu grup (n:50) Kontrol Grup (n:50)	Menopozdaki kadınlar	İran	6 haftalık normal uyku süresinden bir saat önce 10 cm derinliğinde bir kaptay ayaklarını 20 dakika ılık suya yatırmaları istendi.	Müdahale yok	PUKI	Ayak banyosu müdahalesi menopozdaki kadınlarda uyku kalitesini artırmıştır.	Evet:10 Hayır:3
Li ve ark., 2020	Randomize kontrollü, hasta kör, akupunktur ve sham akupunktur gruplu çalışma	Akupunktur grup (n:42) Sham akupunktur (n:42)	Perimenopozdaki kadınlar	Çin	Akupunktur tedavisi 8 hafta boyunca 18 kez (4 hafta boyunca haftada 3 kez, 2 hafta boyunca haftada iki kez, 2 hafta boyunca haftada bir kez)	Uykusuzluğu tedavi etmek için tasarlanmış noninvaziv bir plasebo akupunktur tedavisi 8 hafta boyunca 18 kez (4 hafta boyunca haftada 3 kez, 2 hafta boyunca haftada iki kez, 2 hafta boyunca haftada bir kez)	PUKI	Sham gruba göre akupunktur grubunda önemli ölçüde daha yüksek toplam uyku süresi, uyku verimliliği ve daha düşük ortalama uyanma sayısı bulunmuştur.	Evet:11 Hayır:2
Mahmoudi ve ark., 2020	Randomize kontrollü, çift kör çalışma	Hünnap kapsül grup (n:53) Kontrol grup (n:53)	Postmenopozal dönemdeki kadınlar	İran	Günde iki kez 250 mg hünnap tohumu kapsülü, kullanma süresi 21 gün boyunca yatmadan önce günde iki tablet.	Plasebo kapsülü	PUKI	Müdahale ve kontrol grubunda ortalama uyku kalitesi puanlarında düşüş gözlemlendi. Bu fark hem müdahale hem de kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olsa da müdahale grubunda daha fazla azalma gözlemlenmiştir.	Evet:12 Hayır:1

Çalışmaların Metodolojik Kalitesinin Değerlendirilmesi

Bu sistematik derlemeye dâhil edilen araştırmaların metodolojik kalitesi Joanna Briggs Institute tarafından yayınlanan kontrol listesi ile değerlendirilmiştir. Buna göre randomize kontrollü araştırmaların kalite değerlendirmesi 13 maddeli kontrol listesi ile yapılmıştır [16]. Bu listede yer alan her madde “evet, hayır, belirsiz ve uygulanmaz” olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamıza seçilen RKÇ’lerin kalite puanları yüksek bulunmuştur. Her bir araştırma için saptanan durum Tablo 1 verilmiştir.

Verilerin Analizi

Verilerin analizinde farklı nonfarmakolojik yöntem olması nedeniyle anlatı sentezi kullanılmıştır. Sistematik derlemeye dâhil edilen randomize kontrollü çalışmaların bulguları meta-analiz yapılması için yeterince benzer olmadığında kullanılabilir [17,18]. Bu sistematik derlemede incelenen araştırmalarda kullanılan müdahaleler farklıydı. Bu nedenle bulgular öyküsel anlatım yöntemi ile sunulmuştur.

3. Bulgular

Tarama Bulguları

Tarama sonucunda başlangıçta 365 kayıta ulaşıldı. Sırası ile başlık, özet ve tam metine göre yapılan inceleme sonucunda 36 makaleye ulaşıldı. Tekrar eden 12 makalenin çıkarılması, alınma ölçütlerine göre inceleme sonrasında 13 çalışma ile veri çekme işlemi gerçekleştirildi. Makalelerin seçimi ile ilgili açıklamalar Şekil 1’de gösterilmiştir.

Çalışmaların Özellikleri

Bu sistematik derlemeye menopozda uyku kalitesini arttırmak için nonfarmakolojik girişimleri içeren, İngilizce yayımlanmış toplam 13 çalışma alınmıştır. Çalışmalarda peri veya postmenopozal dönemde uyku sorunu yaşayan toplam 1251 kadın yer almıştır. Çalışmalar İran (7), Çin (2), Amerika Birleşik Devletleri (1), İspanya (1), Brezilya (1) ve Pakistan (1)’da gerçekleştirilmiştir (Tablo 1). Çalışmalarda nonfarmakolojik girişimlerin menopozda uyku kalitesine etkisini ölçmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) kullanılmıştır. Ölçek, 18 soru ve öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışımlı uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğunu içeren 7 bileşenden oluşur. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5’ten büyük olması “kötü uyku kalitesini” gösterir [19].

Menopoz semptomları tedavisinde doğal ürünlerin kullanıldığı çalışmaların bulguları

Mahmoudi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın, yatmadan önce günde iki kez 250 mg hünnap tohumu kapsülünün 21 gün süresince verildiği deney grubunda kontrol grubuna kıyasla uyku kalitesinde artış olduğu belirtilmiştir [20]. Maliheh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın, üç aylık bir takip için müdahale grubundaki tüm katılımcılara günde 3 kez, sabah, öğlen ve gece uygulanan 100 mg yumuşak kapsüller (% 30 rezene içeren/ ayçiçeği yağı) verilen deney grubunda, rezene ile 12 haftalık tedavinin, anlamlı olmayan hafif bir etkiye neden olduğu ve küçük örneklem büyüklüğü, kısa süreli takip ve öznel uyku kalitesi ölçümü nedeniyle bu bulguların dikkatlice düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir [21]. Iqbal’in yaptığı çalışmanın, günde iki kez oral yolla 50 ml su ile karıştırılmış 30 damla yüksek kaliteli papatya özütü verilen deney grubunda, uyku kalitesi ve uyku etkinliği açısından bir miktar iyileşme gözlemlense de, farklılıkların yine de istatistiksel olarak önemsiz olduğu bulunmuştur [22]. Kamalifard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın, sekiz hafta, 500 mg acı portakal kapsülü verilen deney grubu ile, 8 hafta 500 mg lavanta çiçeği tozu kapsülü lavanta grubu ve 8 hafta 500 mg nişasta içeren kapsüller verilen plasebo grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, acı portakal ve lavanta grubunun uyku kalitesi alt ölçek puan ortalamalarında farklılık olmadığı, acı portakal ve lavanta grubunun ortalama uyku skorlarında, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde iyileşme olduğu bildirilmiştir [23] (Tablo 1).

Menopoz semptomları tedavisinde zihinsel vücut uygulamaların kullanıldığı çalışmaların bulguları

McCurry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sekiz hafta boyunca altı kez gerçekleştirilen uyku kısıtlaması, uyaran kontrolü, uyku hijyeni eğitimi ve davranışsal ev ödevi ile bilişsel yeniden

yapılandırma bileşenlerini içeren telefonla BDT müdahalesini, menopoz ve kadın sağlığı hakkında genel bilgiler içeren telefon kontrollü menopoz eğitimi müdahalesine göre uyku kalitesini iyileştirmede daha etkili olduğunu bulunmuştur [24]. Kamalifard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın, farkındalık temelli teknikler veya uyku hijyeni konusunda tavsiye olmaksızın 8 hafta boyunca bir uykusuzluk için gevşeme ve farkındalık programına tabi tutulan deney grubunda, farkındalık eğitimi alan grupta kontrol grubuna kıyasla uyku kalitesinde iyileşme, uykusuzluk şiddetinde ve vazomotor semptomlarda azalma, daha iyi yaşam kalitesi gözlemlendiği belirtilmiştir [25]. Tadayon ve Abedi'nin yaptığı çalışmanın, on iki hafta boyunca her gün bir adımsayar (pedometre) ile tempolu yürüme ve yürüme mesafelerini haftada 500 adım artırmaları istenen deney grubunda, uyku kalitesinin tüm boyutları için ortalama puanlarının, kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığını bulmuştur [26]. Ahmadiyah ve arkadaşlarının, arka arkaya 6 hafta boyunca haftada üç kez 1 saatlik/seanslık pilates egzersizi eğitim programına katılan deney grubunu, 6 hafta boyunca haftada üç kez akupresür müdahalesi alan deney grubunu ve müdahale yapılmayan kontrol grubunu içeren çalışmada, uyku kalitesi alt ölçek puan ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, pilatese dayalı egzersizlerin günlük işleyişi iyileştirmede akupresürden daha etkili olduğunu bildirmiştir [27]. On iki hafta boyunca her hafta pilates egzersizlerinin iki saatlik seansına katılan müdahale grubunu içeren Aghamohammadi ve arkadaşlarının çalışmada da pilates eğitiminin postmenopozal dönemdeki kadınlarda uyku kalitesini arttırmada etkili olduğu bulunmuştur [28] (Tablo 1).

Menopoz semptomları tedavisinde tüm sistem alternatif tıp yaklaşımlarının kullanıldığı çalışmaların bulguları

Abedian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmamın dört hafta boyunca, haftada 6 gece uykudan 1-2 saat önce belirlenen ve öğretilen bası noktalarına 1 cm çapında dairesel masajlar yapan deney grubunda, PUKİ toplam puan ortalamasının plasebo akupresür grubuna kıyasla daha anlamlı olduğu bulunmuştur [29]. Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın çeşitli akupunktur iğneleri ile akupunktur noktalarına 3 haftadan uzun süre ile yapılan, 10 seanslık akupunktur deney grubunda, toplam PUKİ ve uykusuzluk şiddet endeksi puanında azalmanın plasebo akupunktur grubuna kıyasla daha anlamlı olduğunu bildirmiştir [30]. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın, sekiz hafta boyunca 18 kez (4 hafta boyunca haftada 3 kez, 2 hafta boyunca haftada 2 kez, 2 hafta boyunca haftada bir kez) akupunktur uygulanan deney grubunda, plasebo akupunktur grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek toplam uyku süresi, uyku verimliliği ve daha düşük ortalama uyanma sayısı olduğunu bulmuştur [31]. Aghamohammadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın, altı haftalık normal uyku süresinden bir saat önce 10 cm derinliğinde bir kaptaki ayaklarını 20 dakika ılık suda bekletmesi istenen deney grubunda, ayak banyosu müdahalesinin menopozdaki kadınlarda uyku kalitesini artırdığı bildirmiştir [32] (Tablo 1)

4. Tartışma ve Sonuç

Sistemik derlemeye alınan çalışmalarda akupunktur, akupresür, telefon tabanlı BDT, pedometre ile yürüme, acı portakal veya lavanta çiçeği tozu, pilates temelli egzersizler, farkındalık meditasyon eğitimi, hünnap tohum kapsülü, ayak banyosu menopozda uyku kalitesini önemli ölçüde iyileştirirken; papatya özü ve rezenenin etkinliği belirsiz bulunmuştur.

Yaygın olarak kullanılan ve eski bir tıbbi teknik olan akupunktur, nörohormon eksenini ayarlayarak çalıştığı için; ağrı kontrolünde, nöro ile ilgili sorunları iyileştirmede, anksiyete ve uykusuzluk düzeyini iyileştirmede kanıtlanmış etkisi vardır [33]. Akupunkturun otonomik sinir aktivitesini ayarlayarak çalıştığı ve daha sonra menopozu ve hatta birçok fizyopsikolojik semptomları hafiflettiği nörofizyolojik geri bildirim teorisiyle açıklanmaktadır [34]. Akupunktur uygulaması ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, akupunktur grubunda önemli ölçüde daha yüksek toplam uyku süresi, uyku verimliliği ve daha düşük sayıda uyanma olduğunu bildirilmiştir [30,31].

Ahmadiyah ve arkadaşları, Abedian ve arkadaşları akupresürün PUKİ puanlarında anlamlı bir azalma sağladığını bildirmiştir [27,29]. Tamamlayıcı ve alternatif tıbbin dallarından biri olan akupresür, hekimler, ebeler, hemşireler hatta hastaların kendileri tarafından uygulanabilecek bir yöntemdir. Akupresür, nörotransmitterleri ve hormonları serbest bırakarak hayati enerjiyi dengelediği ve sonuç olarak menopozun erken komplikasyonlarını iyileştirdiğine yönelik kanıtlar mevcuttur [35].

İncelediğimiz çalışmalarda yer alan bir diğer nonfarmakolojik girişim telefon tabanlı Bilişsel Davranışçı Terapidir. McCurry ve arkadaşları tarafından peri veya postmenopozal kadınlarla gerçekleştirilen çalışmada, 8 hafta boyunca altı defa telefonla yapılan BDT seansı (içeriği uyku kısıtlaması, uyanma kontrolü, uyku hijyen eğitimi ve davranışsal ev ödevi ile bilişsel yeniden yapılandırma bileşenleri) verildi.

Araştırma sonucunda, telefonla gerçekleştirilen BDT'nin menopoza dönemi ve sonrası kadınlarda uykuyu iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir [24]. Kadınların menopoza semptomları deneyimi biyolojik faktörlerden kaynaklanmaktadır, ancak kadınların semptomları değerlendirilmesi, başa çıkma stratejileri ve semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi büyük ölçüde psikolojik ve sosyal faktörlerden etkilenmektedir. Başlangıçta anksiyete ve depresyonu olan kişiler için geliştirilen BDT'nin son birkaç yılda insanların uykusuzluk ve kronik ağrı gibi fiziksel sağlık sorunlarını yönetmede yardımcı olduğu ayrıca, vazomotor semptomlar ve uyku problemleri gibi menopoza semptomları olan kadınlar için özel olarak uyarlandığı bildirilmiştir [36,37].

Sistemik derlememize konu olan Kamalifard ve arkadaşlarının müdahale grubuna 8 hafta boyunca günde bir kez 500 mg acı portakal veya lavanta kapsülü vererek, menopoza uyku kalitesini inceledikleri çalışmada, kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunun ortalama uyku skorunun önemli ölçüde iyileştiği bulunmuştur [23]. Lavantanın kadınlarda 2. aşama uykusunu artırdığı, hızlı göz hareketi (REM) uykusunu ve uyku başladıktan sonra uyanma miktarını azalttığı bulunmuştur. Lavantanın uykuyu teşvik etmek için sedasyon sağladığı bildirilmiştir [38]. Ayrıca lavanta ve acı portakaldaki linalool, merkezi sinir sistemindeki gama-aminobütirik asit reseptörleriyle etkileşime girerek yatıştırıcı bir etki oluşturmaktadır [39].

Bitki kaynaklı östrojen benzeri bileşikler olan ve organa özgü östrojenik etkilere neden olabilen fitoöstrojenlerin uyku problemlerini azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir [40]. Rezene de bu konuda etkili fitoöstrojenlerden bir tanesidir. Uyku bozukluğunu yönetmek için rezene ve başka bitkiler ile eşzamanlı kullanımının etkinliği, rezenenin uyku bozukluğu üzerindeki olumlu etkisini gösteren çalışmalarda değerlendirilmiştir [41,42]. İncelenen Maliheh ve arkadaşlarının çalışmasında, 3 aylık bir takip için müdahale grubundaki tüm katılımcılara günde 3 kez, sabah, öğlen ve gece uygulanan 100 mg yumuşak kapsüller (% 30 rezene içeren/ ayçiçeği yağı) verildiğinde, rezenenin menopoza uyku kalitesi üzerinde anlamlı olmayan hafif bir etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucu ile ilgili küçük örneklem büyüklüğü, kısa süreli takip ve öznel uyku kalitesi ölçümü nedeniyle bu bulguların dikkatlice düşünülmesi gerektiği yönünde öz eleştiride bulunmuşlardır [21]. Rezenenin menopoza uyku kalitesinde tek başına etkisini öğrenmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünülmektedir.

Son yıllarda, farkındalık meditasyonu uyku bozukluğu için alternatif bir tedavi olarak ilgi görmeye başlamıştır [43]. Garcia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, menopoza sonrası uykuya dalmada güçlük çeken kadınların, uyku düzensizliği olmayan kadınlara göre dikkatinin daha az olduğu bildirilmiştir [44]. Farkındalık meditasyonunun kötü uyku kalitesine katkıda bulunan çoklu bilişsel ve duygusal süreçlere etki etmesi hedeflenmektedir [45]. Bu derlemede, incelediğimiz Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında farkındalık eğitimi alan grupta kontrol grubuna kıyasla uyku kalitesinde iyileşme, uykusuzluk şiddetinde ve vazomotor semptomlarda azalma, daha iyi yaşam kalitesi, artan dikkat seviyeleri gözlenmiştir [25]. Çalışma bulgularına benzer sonuçlar içeren bir çalışmada, farkındalık meditasyonu eğitiminin, perimenopozal kadınlarda anksiyete ve depresyon semptomlarını etkili bir şekilde hafiflettiği, uyku kalitesini artırdığı ve egzersizin sıklığı ile gelişmelerin pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir [46].

Menopoza uyku problemlerinin tedavisi için hormon ve kimyasal ilaçların yerine kullanılan diğer bir tamamlayıcı tedavi de şifalı bitkilerdir [10]. Bu sistemik derlemede incelediğimiz Mahmoudi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, menopoza uyku sorunu için 21 gün boyunca günde iki kez kullanılan 250 mg hünnap tohum kapsülünün, menopoza sonrası kadınlarda uyku kalitesinin iyileştirilmesi için bir bitki ilacı olarak etkili olabileceği bildirilmiştir [20]. Palmieri ve arkadaşlarının hünnap, kediotu ve şerbetçiotu bitki bileşikleriyle yaptıkları bir çalışmada da plaseboya kıyasla uyku parametrelerini iyileştirdiği bildirilmiştir [47]. Bu sonuçlar, bitkisel ilaç tüketiminin uyku kalitesini iyileştirebileceğini gösteren güncel araştırmalarla doğrulanmıştır [48,49].

Bu derlemede incelediğimiz Iqbal tarafından yapılan çalışmada, menopoza uyku sorunları için papatya özünü kullanılmıştır. Müdahale grubuna günde iki kez, 50 ml su ile karıştırılmış 30 damla yüksek kaliteli papatya özütü oral yolla verilmiştir. Diğer grup ise uygun dozda plasebo almıştır. Çalışma sonucunda müdahale grubunda, uykuya dalmanın gecikmesinde, uyku başladıktan sonra uyanma sayısı ve süresinde ve toplam uyku süresinde önemli bir iyileşme olduğu ve elde edilen bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, uyku kalitesinde ve uyku verimliliğinde bir iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir [22]. Papatyanın uyku kalitesine etkisini inceleyen diğer çalışmalara baktığımızda, kısa vadede uyku kalitesinin iyileştirilmesi için nispeten güvenli bir bitki olduğu bildirilse de [50], papatyanın

menopoz dönemindeki kadınlarda uyku anormallikleri üzerindeki etkilerini net bir şekilde tanımlamak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünülmektedir.

Menopozda uyku kalitesini arttırmak için pedometre ile yürüme egzersizi [26] ve pilates egzersizini konu alan incelediğimiz çalışmalarda [27,28], egzersiz eğitimlerinin postmenopozal dönemdeki kadınlarda uyku kalitesini arttırdığı bildirilmiştir. Düşük seviyede fiziksel aktivite, menopoz sonrası kötü uyku kalitesi için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür.

Sistemik derlemede incelediğimiz diğer bir nonfarmakolojik yöntemde de kadınlara ayak banyosu uygulanmış ve bu uygulamanın menopozdaki kadınların uyku kalitesini arttırdığı bildirilmiştir [32]. Sıcak suyla yapılan ayak banyosunun, çekirdek sıcaklığı değiştirmeden kan dolaşımını ve periferik sıcaklığı arttırdığı ve bunun da uyku başlangıcını kolaylaştırıp, uyku kalitesini iyileştirdiği bildirilmektedir [51].

Sonuç

Menopozdaki kadınlarda nonfarmakolojik yöntemlerin uyku kalitesine etkisinin incelendiği randomize kontrollü çalışmaların incelendiği sistematik derlemede, akupunktur, akupresür, telefon tabanlı bilişsel davranışçı terapi, pedometre ile yürüme, acı portakal veya lavanta çiçeği tozu, pilates temelli egzersizler, farkındalık meditasyon eğitimi, hünnap tohum kapsülü, ayak banyosu menopozda uyku kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği, papatya özü ve rezenenin etkinliğinin belirsiz olduğu ve nonfarmakolojik yöntemlerle yapılan çalışmaların sınırlı olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara dayalı olarak;

- Menopozda uyku sorunları tedavisinde kullanılan doğal ürünlerin etkisinin daha iyi belirlenmesi için, ileri çalışmaların daha büyük örneklem hacmi ve daha uzun takipler ile planlanması,
- Nonfarmakolojik yöntemlerin orta ve uzun vadeli etkilerini açıklamak için gelecekte planlanacak TAT çalışmalarında aktigrafi veya polisomnografi gibi objektif uyku ölçüm tekniklerinin uygulanması,
- Hasta merkezli entegre yaklaşım, yetersiz tedavi ve istenmeyen olaylar riskini potansiyel olarak azaltabilmek için hekimlerin menopozal dönemde uygulanabilen TAT dahil tedavi seçenekleri ile ilgili olarak, kadınlar ile ortak karar alma sürecine dahil olması,
- Menopozal semptomlar ile baş etmeye yönelik destek gruplarının oluşturulması, kadınların bu gruplara yönlendirilmesi, kadınlara sağlıklı yaşam davranışlarının kazandırılması ve bunun devamlılığının sağlanması,
- Menopozdaki kadınlara TAT eğitiminin sağlık profesyonelleri tarafından verilmesi ve eğitimin yaygınlaştırılması önerilmektedir.

Kaynakça

- [1] Santoro N, Crawford, SL, El Khoudary SR, Allshouse AA, Burnett-Bowie SA, Finkelstein J. et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing menopause: study of women's health across the nation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2017;102(7):2218-2229.
- [2] Somani YB, Moore DJ, Kim DJK, Gonzales JU, Barlow MA, Elavsky S. et al. Retrograde and oscillatory shear increase across the menopause transition. *Physiological Reports*. 2019;7(1):e13965.
- [3] Jones HJ, Zak R, Lee KA. Sleep disturbances in midlife women at the cusp of the menopausal transition. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(07):1127-1133.
- [4] Abdi F, Mobedi H, Roozbeh N. Hops for menopausal vasomotor symptoms: Mechanisms of action. *Journal Menopausal Medicine*. 2016; 22:62-4.
- [5] Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in women across the life span. *Chest*. 2018; 154:196-206.
- [6] Baker FC, De Zambotti M, Colrain IM, Bei B. (2018). Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nature And Science of Sleep*, 10, 73.
- [7] Kim MJ, Yim G, Park HY. Vasomotor and physical menopausal symptoms are associated with sleep quality. *PLOS One*, 2018;13.

- [8] Posadzki P, Lee MS, Moon TW, Choi TY, Park TY, Ernst E. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas*. 2013;75:34–43.
- [9] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women, *Cochrane Database Systematic Review*. 2017;(1).
- [10] Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and alternative medicine for menopause. *Journal Evid Based Integr Medicine*. 2019;24:1e14.
- [11] Wenbo P, Jon A, Sibbritt DW, Frawley JE. Critical review of complementary and alternative medicine use in menopause: focus on prevalence, motivation, decisionmaking, and communication, *Menopause- Journal North American Menopause Society*. 2014;21(5):536–548.
- [12] Ernst E, Posadzki P. Alternative therapies for the management of menopausal symptoms. *Managing the Menopause*. 2020;264.
- [13] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Physical Therapy*, 2009;89:873-80.
- [14] Karaçam Z. Sistematik derleme metodolojisi: sistematik derleme hazırlamak için bir rehber. *DEUHYO ED*. 2013;6:26-33.
- [15] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1. 0*. The Cochrane Collaboration. Confidence intervals. 2011.
- [16] Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Explanation for the critical appraisal tool for RCTs with individual participants in parallel groups. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute. 2017;1-9.
- [17] Snilstveit B, Oliver S, Vojtkova, M. Narrative approaches to systematic review and synthesis of evidence for international development policy and practice. *Journal of Development Effectiveness*. 2012;4(3):409–429.
- [18] Ryan R, Cochrane Consumers and Communication Review Group. Cochrane consumers and communication review group: data synthesis and analysis. *Cochrane Consum. Commun. Rev. Gr*. 2013;1–5.
- [19] Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Review*. 2016;25:52e73.
- [20] Mahmoudi R, Ansari S, Haghhighizadeh MH, Maram NS, Montazeri S. Investigation the effect of jujube seed capsule on sleep quality of postmenopausal women: A double-blind randomized clinical trial. *BioMedicine*. 2020;10(4):42.
- [21] Maliheh A, Fatemeh RD, Leila K, Seyede HMV, Masumeh G. Effect of foeniculum vulgare (fennel) on sleep quality of menopausal women: a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Journal Menopausal Medicine*. 2018;24 (3):204–209
- [22] Iqbal K. Outcome of use of High Quality Chamomile Extract on Sleep Disorders Occurring after Menopause. *General Section-Original Articles*. 2018; 16(3):766.
- [23] Kamalifard M, Farshbaf-Khalili A, Namadian M, Ranjbar Y, Herizchi S. Comparison of the effect of lavender and bitter orange on sleep quality in postmenopausal women: a triple-blind, randomized, controlled clinical trial. *Women and Health*. 2018;58(8): 851-865.
- [24] McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, Woods NF, Landis CA, Ensrud KE. et al. Telephone delivered cognitive-behavior therapy for insomnia in midlife women with vasomotor symptoms: an MsFLASH randomized trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2016; 176(7):913.
- [25] Garcia MC, Kozasa EH, Tufik S, Mello LEA, Hachul H. The effects of mindfulness and relaxation training for insomnia (MRTI) on postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2018;25(9):992-1003.
- [26] Tadayon M, Abedi P, Farshadbakht F. Impact of pedometer-based walking on menopausal women's sleep quality: a randomized controlled trial. *Climacteric*. 2016; 19(4):364-368.
- [27] Ahmadinezhad M, Kargar M, Vizeshfah F, Hadianfard MJ. Comparison of the effect of acupressure and Pilates-based exercises on sleep quality of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2017;22(2):140.

- [28] Almazán A, Hita-Contreras F, Cruz-Díaz D, de la Torre-Cruz M, Jiménez-García JD, Martínez-Amat A. Effects of Pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Maturitas*. (2019);124: 62-67.
- [29] Abedian Z, Eskandari L, Abdi H, Ebrahimzadeh S. The effect of acupressure on sleep quality in menopausal women: a randomized control trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2015; 40(4): 328.
- [30] Fu C, Zhao N, Liu Z, Yuan LH, Xie C, Yang WJ, Chen YF. Acupuncture improves peri-menopausal insomnia: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2017; 40(11):zsx153.
- [31] Li S, Wang Z, Wu H, Yue H, Yin P, Zhang W, Xu S. Electroacupuncture versus Sham Acupuncture for Perimenopausal Insomnia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Nature and Science of Sleep*. 2020;12:1201.
- [32] Aghamohammadi V, Salmani R, Ivanbagha R, Effati daryani F, Nasiri K. Footbath as a safe, simple, and non-pharmacological method to improve sleep quality of menopausal women. *Research in Nursing and Health*. 2020;43(6):621-628.
- [33] Hershman DL, Unger JM, Greenlee H. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: A randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:167–76
- [34] Xiao B, Liu ZH. Efficacy on depression in breast cancer treated with acupuncture and auricular acupressure. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2014;34:956–60.
- [35] Hmwe NTT, Browne G, Mollart L, Allanson V, Chan SWC. (2020). Acupressure to improve sleep quality of older people in residential aged care: a randomised controlled trial protocol. *Trials*. 2020; 21:1-10.
- [36] Hunter MS. Cognitive behavioral therapy for menopausal symptoms. *Climacteric*. 2020; 1-6.
- [37] Drake CL, Kalmbach DA, Arnedt JT, Cheng P, Tonnu CV, Cuamatzi-Castelan A. et al. Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep*. 2019;42(2):zsy217
- [38] Chien L, Cheng WSL, Liu CF. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlife women with insomnia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012:1–8.
- [39] Najafi Z, Tagharrobi Z, Shahriari M. Effect of aromatherapy on sleep quality among patients undergoing hemodialysis. *Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2014;18 (2):145–50.
- [40] Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015; 18:260269.
- [41] Shirazi M, Saedi N, Shariat M, Azadi F, Davari Tanha F. Comparison of melissa with citalopram and placebo in treatment of sleep disorders in menopausal women: Clinical trial. *Tehran University Medicine Journal*. 2016;74: 562-8.
- [42] Polonini H, Mesquita D, Lanine J, Dijkers E, Gkinis S, Raposo NRB. et al. Intranasal use of lavender and fennel decreases salivary cortisol levels and improves quality of sleep: a double-blind randomized clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020: 34.
- [43] Garrison KA, Zeffiro TA, Scheinost D, Constable RT, Brewer JA.. Meditation leads to reduced default mode network activity beyond an active task. *Cognitive Affect Behaviour Neurosci*. 2015;15:712–20.
- [44] Garcia MC, Pompéia S, Hachul H, Kozasa EH, de Souza AA, Tufik S. Is mindfulness associated with insomnia after menopause. *Menopause*. 2014; 21(3): 301-05.
- [45] Thomas T, Kamath N, KuMAr A. Mindfulness and Menopause-A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2020;14(7).
- [46] Xiao C, Mou C, Zhou X. Effect of mindfulness meditation training on anxiety, depression and sleep quality in perimenopausal women. *Nan Fang yi ke da xue xue bao. Journal of Southern Medical University*. 2019;39(8): 998-1002.
- [47] Palmieri G, Contaldi P, Fogliame G. Evaluation of effectiveness and safety of a herbal compound in primary insomnia symptoms and sleep disturbances not related to medical or psychiatric causes. *Nature Science Sleep*. 2017;9: 63e9.

- [48] Chen J, Liu X, Li Z, Qi A, Yao P, Zhou Z. A review of dietary Ziziphus jujuba fruit (Jujube): Developing health food supplements for brain protection. *Evid Based Complement Alternat Medicine*. 2017;1-10.
- [49] Ghobadi A, Amini Behbahani F, Yousefi A, Taghavi Shirazi M, Behnoud N. Medicinal and nutritional properties of Ziziphus jujuba Mill. in traditional persian medicine and modern phytotherapy. *Crescent Journal Medical Biological Science*. 2019;6(2):146e50.
- [50] Hajbaghery MA, Mousavi SN. (2017). The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: A clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017; 35:109–114.
- [51] Ghadicolaei HT, Gorji MAH, Bagheri B. The effect of warm footbath on the quality of sleep on patients with acute coronary syndrome in cardiac care unit. *Journal of Caring Sciences*. 2019;8(3):137–142.

Bullous Type Lichen Planus: A Rare Case Report

Büllöz Tip Liken Planus: Nadir Bir Olgu Sunumu

İlknur ENİNANÇ¹, Büşra ŞAHİN^{1*}, Fahrettin GÖZE²

¹ Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Sivas, Turkey

² Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medical, Department of Medical Pathology, Sivas, Turkey

ABSTRACT

Objective: Oral bullous lichen planus (BLP) is an uncommon form of lichen planus that affects just 1% of the oral mucosa. It is seen in oral mucous, palate, buccal mucous, and occasionally in the tongue. The purpose of this case report is the importance of including lichen planus in the differential diagnosis of leukoplakia-like lesions.

Case: The presentation included lateral parts of the tongue, sublingual, and hyperkeratotic areas on the cheek, as well as asymptomatic bullous lichen planus phenomena, clinical and histological characteristics that have been present for 5 years. Systemic corticosteroid was given to the patient who had no skin symptoms.

Conclusion: Burning sensation, the BLP's common clinical symptom, which is infrequently observed in the oral mucosa, may not be visible in all patients. In addition, BLP can be confused with leukoplakia when observed in plaque form. Histopathological examination is mandatory for definitive diagnosis in terms of malignant potential.

Keywords: Bullous lichen planus, leukoplakia, white lesion

Alınış / Received: 10.12.2021 Kabul / Accepted: 08.08.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 31.08.2022



ÖZET

Amaç: Oral büllöz liken planus (BLP), liken planusun nadir görülen bir formu olup, oral mukozada %1 oranında görülmektedir. Oral mukozada damak, bukkal mukoza ve nadiren dilde görülür. Bu olgu sunumun amacı lökoplaki benzeri görülen lezyonların ayırıcı tanısında, liken planusun da bulundurulması gerektiğinin önemidir.

Olgu Raporu: Bu sunumda 5 yıldır var olan, dilin lateral kısımları, dil altı ve yanakta hiperkeratotik alanlar şeklinde izlenen asemptomatik büllöz liken planus olgusu, klinik ve histopatolojik özellikleri sunuldu. Herhangi bir cilt bulgusu olmayan hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi başlandı.

Sonuç: Oral mukozada çok nadir olarak izlenen BLP'un yaygın klinik belirtisi olan yanma hissi her hastada görülmeyebilir. Ayrıca BLP plak formunda izlendiğinde lökoplaki ile karıştırılabilir. Malignite potansiyeli açısından kesin tanı için histopatolojik inceleme zorunlu olup, bu sayede doğru tanıya gitme süreci hızlandırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Büllöz Liken Planus, lökoplaki, beyaz lezyon



1. Introduction

Lichen planus is a dermatological disease that affects skin and mucous membrane, usually seen in middle-aged individual. [1] The global prevalence is estimated to be between 0.5% and 2%. [1] It can be observed in genital region, eyes, esophageal mucosa, nails, skin with hair, and oral region. [3] Oral lichen planus (OLP) is characterized by bilateral white lines or plaques on the buccal mucosa, language, or gums, and is more common in women by the ratio of 1.4:1. [2] Clinical manifestations of the OLP include reticular, atrophic, papular, erosive (ulcerative), bullous, and plaque, which can develop alone or in combination. [3] The most commonly monitored reticular OLP is seen as interconnecting white lines (Wickham lines) in the bilateral posterior buccal mucosa, but it can also be detected on the dorsal and lateral surfaces of the tongue, the teeth, and the vermillion edge. [4] On the dorsum of the tongue and buccal mucosa, the plaque form is more common. [4] Erosive and atrophic OLP are characterized by erythematous patches surrounded by thin white lines, as well as pain that is aggravated by spicy or hot foods. [4,5]

A bullous lichen planus is one of the uncommon types of lichen planus (BLP). [6] It can be seen on the hands, feet, dorsal face of the body, and most commonly the legs. Compared to other kinds of lichen planus, it can be found at a rate of 1% in oral mucosa. Bilateral lesions are rather common. The lesions have a clinical appearance as an erythematous area or solid bulla surrounded by white lines. [9] Lesions can cause a burning sensation as well as pain. Due to the small number of cases documented in the literature, the etiology and pathogenesis of BLP are yet unknown. [6,7, 9]

2. Case

A 65-year-old healthy male has applied for a normal clinical checkup at an oral and maxillofacial radiology. The patient's oral examination revealed white hyperkeratotic lesions in the right-hand tongue laterals (Figure 1/A), which were approximately 5 cm x 2 cm in size, and the left cheek mucosa (Figure 1/B). A 3 cm x 1 cm ulcerated lesion at the junction of the sublingual and floor of the mouth (Figure 1/C) was also seen.



Figure 1: A view of the patient's tongue lesions and buccal mucous.

These lesions which look like plaque form have been learned to exist for around 5 years. There were no skin symptoms or stories of smoking or alcohol in the patient with asymptomatic lesions. A double-incision biopsy was performed on the patient. Due to extensive decomposition limits and lichenoid infiltrations observed during the histological examination (Figure 2/A, B), the lesion was diagnosed with oral BLP.

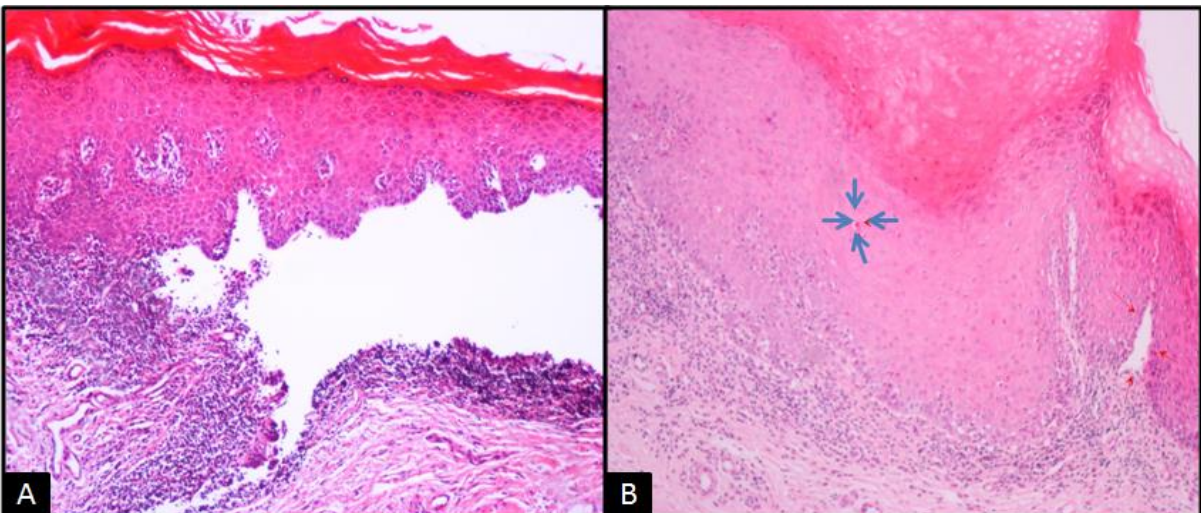


Figure 2: Oral lichen planus. A. Biopathal produced from tongue laterals showing heavy liquid penetration (HEX10) at a wide degradation limit under epithelial conditions. B. Sublingual bioprotic liquid penetration under epithelial (HEX10) conditions (blue arrows: Apoptotic objects)

The patient was consulted to a dermatological clinic, where Prednol 4 mg (2x2) and Mofecept 500 mg were prescribed (1x1). The gastrointestinal department recommended an HBV test every three months for the patient who had negative Elisa and hepatitis testing.

3. Discussion

The bullous form of lichen planus, which is usually visible as Wickham lines in reticular shape, is extremely unusual [6], and there are only a few case reports in the literature as far as we know. [6,7,9] Oral BLP presents as small bullae and vesicle that can rupture easily, exposing an ulcerated and painful surface when ruptured. Lichen planus plaques, like reticular OLP, can be confused with leucoplakia [4] and are often asymptomatic. [10] Lichen planus that is atrophic/erosive, ulcerative, or bullous frequently has oral symptoms that need to be treated. [4] Many people with BLP have described experiencing a burning sensation. [9,11] In addition, there are two forms of BLP: familial and

non-familial BLP. [12] A long illness course, extensive rashes, frequent nail involvement, and a younger patient group are all present in the familial variant. [12] There was no complaint of burning in the tongue, and the patient was fully asymptomatic, despite the existence of white plaque lesions on the tongue and an ulcerated lesion at the junction of the sublingual and floor of the mouth. It was discovered that no other family members had identical lesions. The histological investigation revealed extensive separation zones under the epithelium and lichenoid infiltration, which led to the diagnosis of BLP.

In the differential diagnosis of BLP, subepidermal bullous disorders, particularly lichen planus pemphigoid, should be evaluated. [14] The degenerative feature between the epidermal and basal layers in classical lichen planus distinguishes BLP lesions from lichen planus pemphigoid. Furthermore, oral lichenoid responses can be triggered by a variety of dental materials (such as amalgam, composite, metals). [15] In most cases, the repair heals quickly after it has been removed. [16] Smoking raises the risk of lichen planus tumors, which the World Health Organization classifies as a premalignant lesion. [16] The chances of developing a tumor in the buccal mucosa, where OLP is most common, are minimal, but they are high at the tongue edges. [16] Oral cancer risks, particularly those related with the erosive and atrophic forms, should be decreased. [4] Follow-up is required for reticular and other asymptomatic forms of OLP. There is no need for treatment if there is no ulceration; however, follow-up is encouraged. [4] However, treatment is essential if there are symptoms and a risk of malignancy. [4] Topical steroids with a high potency are used to treat BLP. Oral betamethasone is used to treat oral BLP that is moderate to severe. In circumstances where local therapies have failed, systemic corticosteroids are utilized. [17] Because of the plaque-like appearance of the lesions in the patient who did not smoke, leukoplakia with a high first malignant transformation [18] was deemed a preliminary diagnosis in this case. Because no drugs or prostheses were used, a lichenoid reaction was ruled out of the differential diagnosis. Lichen planus was included in the differential diagnosis because of the bilateral and multifocal lesions. Despite the fact that the patient was asymptomatic, she was referred to a dermatologist due to the danger of premalignancy due to lesions on the lateral edges of the tongue and the floor of the mouth. The patient was given systemic corticosteroid medication and was monitored for 7 months.

4. Conclusion

Burning sensation, which is a common clinical symptom of BLP, which is observed very rarely in the oral mucosa, may not be seen in every patient. In the differential diagnosis of plaque-like lesions, lichen planus should also be considered. A definitive diagnosis requires a histopathological study, and the process of determining the accurate diagnosis should be accelerated.

References

- [1] Schlosser, B. J. 2010. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatologic therapy*, 23(3), 251-267.
- [2] Chainani-Wu, N., Silverman Jr, S., Lozada-Nur, F., Mayer, P., & Watson, JJ. 2001. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc*, 132 (7), 901-909.
- [3] McCartan, BE., Healy, C. 2008. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med.*, 37 (8), 447-453.
- [4] Mollaoglu N. 2000. Oral lichen planus: a review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38,370–377.
- [5] Gunhan Ö. ed. 2015. *Oral Maxillofacial Pathology*. Quintessence Publishing, İstanbul, 461s.
- [6] Liakopoulou, A., Rallis, E. 2017. Bullous lichen planus—a review. *Journal of dermatological case reports*, 11(1), 1.
- [7] Babu, A., Chellaswamy, S., Muthukumar, S., Pandey, B., Jayaraj, M., Francis, S. 2019. Bullous lichen planus: Case report and review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 11(Suppl 2), 499s.
- [8] Karthikeyan, K., Jeevankumar, B., Thappa, DM. 2003. Bullous lichen planus of the glans penis. *Dermatol Online J*, 9(5):31.

- [9] Shirasuna, K. 2014. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral science international*, 11(1), 1-7.
- [10] Huber, M. A. 2010. White oral lesions, actinic cheilitis and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28(3), 262-268.
- [11] Patil, A., Prasad S., Ashok L., Sujatha GP. 2012. Oral bullous lichen planus: Case report and review of management. *Contemp Clin Dent.*, 3(3):344-8.
- [12] Huang C., Yan X., Yang L., Zhang J., Tian J., Li J., Wang C., Tu Y. 2007. A retrospective and comparative study of familial and non-familial bullous lichen planus. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.*, 27(3):336-8.
- [13] Cheng, YSL., Gould, A., Kurago, Z., Fantasia, J., Muller, S. 2016. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 122(3):332-54
- [14] Gawkrödger, DJ., Stavropoulos, PG., McLaren, KM., Buxton, PK. 1989. Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides--clinicopathological comparisons. *Clin Exp Dermatol*, 14(2):150-3.
- [15] Ismail, S. B., Kumar, S. K., Zain, R. B. 2007. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of oral science*, 49(2), 89-106.
- [16] Regezi J. A, Sciubba J. J., Jordan R. C. K. ed. 2017. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 7th, completely revised and enlarged edition. Elsevier Health Sciences, St. Louis. 402s.
- [17] Asch, S., Goldenberg, G. 2011. Systemic treatment of cutaneous lichen planus: an update. *Cutis*, 87(3):129-34.
- [18] Srivastava, VK. 2014. To Study the Prevalence of Premalignancies in Teenagers having Betel, Gutkha, Khaini, Tobacco Chewing, Beedi and Ganja Smoking Habit and Their Association with Social Class and Education Status. *Int J Clin Pediatr Dent*, 7(2):86-92.